

Contenido	
ACTA No. 09 DE 2025 Primera parte	2
ORDEN DEL DÍA.....	2
1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM.....	2
3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS	3
3.1.13 Unificaciones	3
3.1.13.1 HIDROXIDO DE ALUMINIO – CARBONATO DE MAGNESIO + HIDROXIDO DE MAGNESIO + SIMETICONA	3
3.1.13.2 ACITRETINA	10
3.1.13.3 ACETAMINOFÉN + CAFEÍNA ANHIDRA + CLORFENIRAMINA MALEATO + FENILEFRINA CLORHIDRATO.....	23
3.1.13.4 ÁCIDO URSODESOXICÓLICO	30
3.1.13.5 N-ACETILCISTEINA.....	38
3.1.13.6 TIOTEPA.....	44
3.1.13.7 ÓXIDO NITROSO MEDICINAL	60
3.1.13.8 ACICLOVIR SÓDICO EQUIVALENTE A ACICLOVIR BASE.....	69
3.1.13.9 HIDROXIDO DE ALUMINIO + CARBONATO DE CALCIO	75
3.1.13.10 LINCOMICINA	80
3.1.13.11 CLOBETASOL PROPIONATO	88
3.1.13.12 DEXAMETASONA BASE + NISTATINA	94
3.1.13.13 BISOPROLOL + AMLODIPINO	94
3.1.13.14 DAPAGLIFOZINA	105
3.1.13.15 ALGINATO DE SODIO + BICARBONATO DE SODIO	122
3.1.13.16 ACETAMINOFÉN + FENILEFRINA + CETIRIZINA.....	127
3.1.13.17 FEXOFENADINA CLORHIDRATO	138
3.1.13.18 DORZOLAMIDA CLORHIDRATO + TIMOLOL MALEATO + BRIMONIDINA TARTRATO	142
3.1.13.19 NITROGLICERINA	157
3.1.13.20 SUNITINIB.....	161
3.1.13.21 NIFURTIMOX	185
3.1.13.22 ACETAMINOFÉN + PROPIFENAZONA + CAFEÍNA.....	195
3.1.13.23 BETACAROTENO-VITAMINA A.....	195
3.4 ACLARACIONES	201
3.4.1 PROLAVAZ®	201
3.4.2 SUCCINILCOLINA CLORURO	202
3.4.3 BRILINTA® 90 mg.....	202
3.4.4 PROTESKIN®.....	205

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 09 DE 2025 Primera parte

SESIÓN ORDINARIA DEL 27, 28, 29 DE AGOSTO Y 01, 02, 03 04, 05, DE SEPTIEMBRE DE 2025

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
- 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS
- 3.1.13 Unificaciones
- 3.4 ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 horas se inicia la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dr. Manuel Javier Torres Sánchez
Dr. Andrey Forero Espinosa
Dra. Ana Maria Riaño Sanchez
Dr. William Saza Londoño
Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez
Dr. Julian Antonio Eljach Pacheco

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

N/A

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1 HIDROXIDO DE ALUMINIO – CARBONATO DE MAGNESIO + HIDROXIDO DE MAGNESIO + SIMETICONA

Expediente : 32392 / 20257338
Radicado : 20181245627 / 20231163140
Fecha : 24/08/2023 / 21/06/2023
Interesado : BAYER S.A. / EUROFARMA / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la información farmacológica de los principios activos hidróxido de aluminio carbonato de magnesio (coprecipitado), hidróxido de magnesio y simeticona en forma farmacéutica tabletas masticables.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que la presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos hidróxido de aluminio carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio y simeticona en la siguiente concentración y forma farmacéutica así:

Concentración: Cada tableta masticable contiene hidróxido de aluminio carbonato de magnesio (coprecipitado) 282 mg, hidróxido de magnesio 85 mg y simeticona 25 mg

Forma farmacéutica: Tableta masticable

Indicaciones:

Antiácido, antiflatulento, coadyuvante en el tratamiento de trastornos dispépticos agudos generados por exceso en bebidas y comidas.

Contraindicaciones:

- **Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal. No debe administrarse concomitantemente con tetraciclinas. Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.**
- **alcalosis**
- **Pacientes con apendicitis, obstrucción o inflamación intestinal, o sus síntomas, como dolor abdominal, retortijones, vientre hinchado, náuseas o vómitos.**
- **Pacientes con hemorragia gastrointestinal o rectal sin diagnosticar.**

Precauciones y advertencias:

Si los síntomas empeoran, persisten más de 2 a 3 días, o recurren se debe realizar un examen clínico para eliminar el riesgo de una enfermedad subyacente grave, o un proceso maligno.

- **En pacientes con dieta baja en fósforo, diarrea, mala absorción o trasplante renal, debido al contenido de aluminio de este medicamento, puede producirse una disminución de la absorción del fosfato, existiendo riesgo de hipofosfatemia, que cursa con anorexia, malestar general y debilidad muscular; acompañada de un aumento de la resorción del hueso e hipercalcemia con riesgo de osteomalacia; sobre todo con tratamientos prolongados. Se recomienda determinaciones bimensuales de los niveles séricos de fosfato, especialmente en pacientes sometidos a hemodiálisis.**

El hidróxido de aluminio puede causar hiperalbuminemia en pacientes con insuficiencia renal crónica. El hidróxido de aluminio puede causar deficiencia de fósforo en pacientes con dieta baja en fósforo. En presencia de insuficiencia renal severa el hidróxido de magnesio, como otras sales de magnesio, puede causar hipermagnesemia caracterizada por hipotensión, náuseas, vómito, depresión respiratoria, cambios cardiovasculares, depresión mental y coma. El uso prolongado de antiácidos puede causar estreñimiento o diarrea.

Productos que contienen simeticona no deben ser usados para el tratamiento del cólico infantil.

No debe administrarse concomitantemente con tetraciclinas.

Este medicamento contiene sacarosa, los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia o enfermedad renal en etapa terminal (insuficiencia renal) o hipofosfatemia, u otros pacientes con hipermagnesemia o una dieta restringida en magnesio. Aliente a estos pacientes a consultar con sus equipos de atención antes del uso sin receta de estos productos antiácidos. El hidróxido de magnesio no debe usarse en pacientes con insuficiencia renal a menos que se controlen de cerca sus niveles séricos de magnesio y otros parámetros metabólicos. Deberá evitarse el uso prolongado de antiácidos en pacientes que tienen insuficiencia renal.

Los pacientes con enfermedades gastrointestinales conocidas o con una enfermedad de úlcera péptica debe consultar a su equipo de atención antes de usar antiácidos como este medicamento.

Los antiácidos pueden interactuar con ciertos medicamentos de prescripción médica, alterando el pH gástrico o urinario o por unión a otros medicamentos que afectan su absorción, consulte con su médico. La mayoría de las interacciones se pueden prevenir tomando el antiácido dos horas antes o después de ingerir los otros medicamentos.

El hidróxido de aluminio puede causar estreñimiento y la sobredosis de sales de magnesio pueden causar hipomotilidad del intestino; grandes dosis de este producto pueden provocar o agravar la obstrucción intestinal e íleo en pacientes de alto riesgo, como aquellos con insuficiencia renal o ancianos.

El hidróxido de aluminio no se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, y los efectos sistémicos son, por lo tanto, poco frecuentes en los pacientes con función renal normal. Sin embargo, las dosis excesivas o el uso a largo plazo, o incluso las dosis normales en pacientes con dietas bajas en fósforo, puede dar lugar a la depleción de fosfato (debido a la unión de aluminio-fosfato) acompañado por aumento de resorción ósea e hipercalcemia con el riesgo de osteomalacia. El uso prolongado puede provocar o agravar: Osteomalacia y Encefalopatía.

En pacientes con insuficiencia renal, los niveles plasmáticos de aluminio y magnesio aumentan. En estos pacientes, una exposición a largo plazo a dosis altas de sales de aluminio y magnesio puede provocar demencia y anemia microcítica.

Debe ser administrado con precaución en pacientes con enfermedad de Alzheimer, abdomen agudo, hemorragia gastrointestinal o rectal de origen desconocido, enfermedad inflamatoria crónica, constipación severa, diarrea, obstrucción gástrica o intestinal, hemorroides, cuadros con retención hídrica.

Interferencias con pruebas analíticas

Este medicamento puede interferir con los resultados de las pruebas de diagnóstico de detección de la secreción ácida gástrica. No se recomienda administrar antiácidos la mañana que se va a realizar el test.

La administración previa de antiácidos que contienen aluminio puede alterar la distribución del pertecnetato de sodio en las pruebas de radioimagen como la evaluación de divertículo de meckel, prueba de imagen de células reticuloendoteliales de hígado, bazo ó médula ósea y prueba de imagen de esqueleto.

Este medicamento interfiere con los valores fisiológicos de las concentraciones séricas de gastrina, fosfato (por contener aluminio) y de potasio (por contener magnesio). Las concentraciones séricas de gastrina pueden aumentar y las de potasio y fosfato pueden disminuir.

También se puede producir un aumento del pH sistémico y urinario por contener magnesio.

Población pediátrica: el uso de hidróxido de magnesio puede producir una hipermagnesemia, especialmente si presentan insuficiencia renal o deshidratación. No debe administrarse a niños menores de 12 años.

El Hidróxido de aluminio puede ser inseguro en pacientes con porfiria sometidos a hemodiálisis.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo:

Cuando se usa ocasionalmente y a las dosis recomendadas, los productos antiácidos parecen ser seguros y efectivos para usar durante el embarazo, siempre que la mujer embarazada no tenga problemas con la disfunción renal. No se han informado efectos adversos con la ingesta de carbonato de calcio o magnesio dentro de las ingestas dietéticas diarias recomendadas para una mujer embarazada. La evidencia epidemiológica durante el embarazo humano no muestra diferencias en los resultados entre embarazos expuestos y no expuestos a la Simeticona, y existe un bajo riesgo de uso como antiflatulento para gases ocasionales porque no se absorbe sistémicamente.

Lactancia:

Cuando se evita el uso crónico y en dosis altas, el hidróxido de magnesio; los antiácidos de Simeticona son generalmente seguros y compatibles con la lactancia. La leche materna humana contiene naturalmente calcio y otros minerales. Con la suplementación materna con magnesio, no parecen ocurrir cambios significativos en las concentraciones de magnesio en la leche materna. No se han informado problemas con el uso de carbonato de calcio o hidróxido de magnesio en el lactante; estos antiácidos no se concentran en la leche materna. Debido al hecho de que la Simeticona no se absorbe sistémicamente, parece poco probable que la Simeticona se excrete en la leche materna; No se han documentado problemas en lactantes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas:

Se prevé que el producto no tenga o tenga una influencia insignificante en la capacidad de conducir y usar máquinas.

Dosificación y grupo etario:

Dos tabletas, bien masticadas, después o entre las comidas y al acostarse, o de acuerdo a la recomendación de su médico.

Si los síntomas persisten por más de 2 a 3 días consulte a su médico.

No se recomienda este medicamento para niños menores de 12 años ya que su seguridad y eficacia no han sido establecidas.

Vía de administración: Oral

Interacciones:

No debe ser administrado durante una terapia antibiótica que incluya cualquier forma de tetraciclinas.

Los antiácidos pueden interactuar con ciertos medicamentos de prescripción alterando el pH gástrico o urinario o por unión a otros medicamentos que afectan su biodisponibilidad.

Las combinaciones antiácidas de Aluminio-Magnesio pueden disminuir la biodisponibilidad de: digoxina, atenolol, benzodiazepinas, captopril, corticosteroides, fluoroquinolonas, antagonistas de la Histamina H₂, hidantoínas, sales de hierro, ketoconazol, penicilamina, fenotiazinas, salicilatos, tetraciclinas y ticlopidina.

La biodisponibilidad de los siguientes medicamentos puede ser incrementada: metoprolol, levodopa, quinidina, sulfonilureas y ácido valproico. La mayoría de las interacciones se pueden prevenir tornando el antiácido dos horas antes o después de ingerir los otros medicamentos.

Interacciones medicamentosas relacionadas al Hidróxido de Aluminio:

- El uso concomitante con quinidinas puede elevar los niveles séricos de quinidina y conducir a sobredosis de quinidina. Los antiácidos que contienen aluminio pueden impedir la absorción adecuada de medicamentos como vitaminas, rifampicina, hidroxyclorequina, antagonistas H₂, atenolol, cefdinir, cefpodoxime, 1,2 cloroquina, ciclinas, diflunisal, digoxina, bisfosfonatos, etambutol, fluoroquinolonas (ciprofloxacina), fluoruro de sodio, glucocorticoides, indometacina, isoniazida, ketoconazol, levotiroxina, lincosamidas, metoprolol, neurolépticos fenotiazínicos (clorpromazina), penicilamina, propranolol, rosuvastatina, sales de hierro, pudiendo ser necesarios ajustes posológicos. El escalonamiento de los tiempos de administración del medicamento de interacción y el antiácido durante por lo menos 2 horas (4 horas para las fluoroquinolonas) a menudo ayudará a evitar las interacciones medicamentosas indeseables.

- Se recomienda tener precaución cuando se utiliza concomitantemente con sulfonato de poliestireno (Kayexalato) debido a los riesgos potenciales de reducción de la eficacia de la unión de la resina al potasio, alcalosis metabólica en pacientes con insuficiencia renal (reportado con hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio), y de obstrucción intestinal (reportado con hidróxido de aluminio).

- El hidróxido de aluminio y los citratos pueden dar lugar a un aumento de los niveles de aluminio, sobre todo en pacientes que tienen deterioro de la función renal.

- El efecto de la simeticona puede verse disminuido por: suplementos de hierro. Distanciar las tomas 2 horas.

Interacciones medicamentosas relacionado al Hidróxido de Magnesio:

- Debido a la administración de hidróxido de magnesio se produce alcalinización de la orina.

- El uso concomitante con salicilatos puede incrementar la excreción de salicilatos.
- Los antiácidos pueden destruir la cubierta entérica de algunos medicamentos orales. El fin de este recubrimiento es el de evitar la disolución del medicamento en el estómago.

Se deberá espaciar al menos 2 horas la toma de este medicamento (4 horas en el caso de las fluoroquinolonas) para evitar interacciones no deseadas.

- El hidróxido de aluminio y los citratos pueden incrementar los niveles de aluminio especialmente en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada.
- Los antiácidos pueden reducir el efecto del sucralfato: espaciar la administración 30 minutos al menos.
- La administración conjunta con fosfato sódico de celulosa puede dar lugar a la unión del magnesio.

Los antiácidos incrementan el pH de la orina y pueden aumentar la excreción renal de los salicilatos y disminuir la de anfetaminas y quinidina.

Reacciones adversas:

La administración de hidróxido de magnesio; hidróxido de aluminio; y simeticona puede causar hipersecreción gástrica y rebote de ácido. Si se usa hidróxido de magnesio en pacientes con insuficiencia renal o en dosis altas durante períodos prolongados, se puede producir hipermagnesemia. La hipermagnesemia produce un efecto depresor sobre el sistema nervioso central (provocando anorexia y náuseas), y el sistema neuromuscular (causando una disminución de los reflejos tendinosos profundos y debilidad del músculo esquelético). La hipotensión, la debilidad muscular y los cambios electrocardiográficos pueden ser indicativos de toxicidad por magnesio. Los eventos adversos problemáticos informados con Simeticona son poco frecuentes; los efectos secundarios más comunes y leves incluyen eructos y flatulencias a medida que se eliminan las burbujas de aire y el gas del tracto GI. El fármaco no se absorbe sistémicamente.

Grandes dosis de hidróxido de magnesio y la simeticona puede conducir al desarrollo de hipercalcemia o nefrolitiasis (cálculos renales o cálculos renales) en pacientes susceptibles. Las manifestaciones clínicas de la hipercalcemia pueden incluir anorexia, sed, náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, debilidad muscular (miastenia), fatiga, trastornos mentales, polidipsia, poliuria, dolor óseo, nefrocalcinosis, cálculos renales (nefrolitiasis) y, en casos graves, problemas cardíacos, arritmias. El síndrome de leche y alcalinos, caracterizado por hipercalcemia y alcalosis metabólica y, si no se trata, puede ocurrir insuficiencia renal durante la terapia prolongada con antiácidos cálcicos orales. El dolor abdominal, la diarrea y las náuseas se notifican con poca frecuencia con el uso de simeticona a las dosis habituales.

Los antiácidos varían en la medida en que son absorbidos y, por lo tanto, en sus efectos sistémicos. En general, la mayoría de los antiácidos pueden elevar el pH urinario en aproximadamente 1 unidad de pH. Los antiácidos que contienen Al^{3+} , Ca^{2+} o Mg^{2+} se absorben menos completamente que aquellos que contienen $NaHCO_3$. Con insuficiencia renal, el Al^{3+} absorbido puede contribuir a la osteoporosis, encefalopatía y miopatía proximal. Aproximadamente el 15% del Ca^{2+} administrado por vía oral se absorbe, causando hipercalcemia transitoria. La hipercalcemia a partir de tan solo 3 a 4 g de $CaCO_3$ al día puede ser problemática en pacientes con uremia. En el pasado, cuando se administraban dosis grandes de $NaHCO_3$ y $CaCO_3$ comúnmente con leche o crema para el tratamiento de la úlcera péptica, el síndrome leche-álcali (alcalosis, hipercalcemia e insuficiencia renal) ocurría con frecuencia. Hoy en día, este síndrome es raro y generalmente resulta de la ingestión crónica de grandes cantidades de Ca^{2+} (cinco a cuarenta tabletas de 500 mg al día de carbonato de calcio) tomadas con leche.

Al alterar el pH gástrico y urinario, los antiácidos pueden afectar a varios medicamentos (por ejemplo, hormonas tiroideas, alopurinol y antifúngicos imidazólicos) al alterar las tasas de disolución y absorción, biodisponibilidad y eliminación renal.

Los antiácidos con Al^{3+} y Mg^{2+} también son notables por su propensión a quelar otros medicamentos presentes en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, disminuir su absorción. La mayoría de las interacciones pueden evitarse tomando antiácidos 2 horas antes o después de la ingesta de otros medicamentos.

Sobredosis

Dada su baja absorción, es poco probable cualquier intoxicación. Síntomas

En sobredosis agudas con hidróxido de aluminio o combinaciones de sales de magnesio se han notificado síntomas como diarrea, dolor abdominal, vómitos.

Dosis altas de este medicamento podrían desencadenar o agravar obstrucción intestinal y del íleo en pacientes de riesgo.

La ingesta de grandes cantidades de este medicamento, en uso prolongado o abuso, o en pacientes con insuficiencia renal puede originar hipermagnesemia e hiperaluminemia

La hipermagnesemia se manifiesta con mareo o delirios, latidos irregulares, cambios de humor o mentales y cansancio o debilidad no habituales pudiendo llegar a causar colapso circulatorio.

La hiperaluminemia puede producir osteomalacia y osteoporosis debidas a deplección de fosfatos, con síntomas como dolor de huesos e hinchazón de muñecas o tobillos. Puede tener lugar el síndrome de depleción de fósforo con síntomas como pérdida de apetito, malestar, debilidad muscular y pérdida de peso inusual. En tratamientos crónicos, o en pacientes dializados, pueden darse encefalopatías por intoxicación de aluminio.

Medidas de manejo

El aluminio y el magnesio se eliminan por vía urinaria; el tratamiento en caso de sobredosis aguda consiste en rehidratación y diuresis forzada. En caso de deficiencia de la función renal, sería necesario realizar hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Condición de venta: Sin fórmula facultativa.

Norma farmacológica: 8.1.1.0.N20

Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar la información farmacológica del producto al presente concepto.

3.1.13.2 ACITRETINA

Expediente : 20270003
Radicado : 20231340600
Fecha : 27/12/2023
Interesado : CALIER INTERNATIONAL DE COLOMBIA S.A. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, conceptuar y unificar sobre la Información farmacológica para el producto en mención.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que la presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo acitretina, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas así:

CONCENTRACIÓN: Cada cápsula dura contiene acitretina 10 mg

FORMA FARMACÉUTICA: Cápsula dura

INDICACIONES:

Alteraciones de la queratinización localizadas o generalizadas tales como: psoriasis grave refractaria, psoriasis pustulosa local o generalizada, ictiosis congénita grave, queratodermia palmoplantar, enfermedad de Darier grave y liquen plano.

CONTRAINDICACIONES:

- ✓ Hipersensibilidad al principio activo, a otros retinoides o a cualquiera de los excipientes.
- ✓ La acitretina es altamente teratogénica y no debe ser utilizada por mujeres embarazadas. Lo mismo aplica para mujeres en edad fértil, a menos que se

10

Acta No. 09 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

practique una anticoncepción estricta durante las 4 semanas previas, durante el tratamiento y hasta 3 años después de finalizarlo.

- ✓ El uso de acitretina está contraindicado en mujeres en período de lactancia.
- ✓ La acitretina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave, así como en aquellos con valores crónicamente elevados de lípidos en sangre.
- ✓ Dado que tanto la acitretina como las tetraciclinas pueden provocar aumento de la presión intracraneal, su uso combinado está contraindicado.
- ✓ Se ha informado un aumento del riesgo de hepatitis tras el uso concomitante de metotrexato y etretinato. En consecuencia, el uso concomitante de metotrexato y acitretina está contraindicado.
- ✓ La administración concomitante de acitretina con otros retinoides o vitamina A está contraindicada debido al riesgo de hipervitaminosis A.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Advertencias y precauciones especiales de uso

Efectos teratogénicos

La acitretina es un potente teratógeno humano que induce una alta frecuencia de defectos congénitos graves y potencialmente mortales.

La acitretina está estrictamente contraindicada en:

- Mujeres embarazadas
- Mujeres en edad fértil, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención del Embarazo

Este medicamento es TERATOGENICO.

La acitretina está contraindicada en mujeres en edad fértil, salvo que se cumplan todas las siguientes condiciones:

- Se le ha prescrito acitretina para psoriasis extensa y grave (psoriasis eritrodérmica, pustulosa localizada o generalizada) resistente a otras formas de tratamiento, y/o psoriasis pustulosa palmoplantar, y/o trastornos graves de queratinización (ictiosis congénita, pitiriasis rubra pilaris y/o enfermedad de Darier grave [queratosis folicular], otros trastornos de queratinización que puedan ser resistentes a otras terapias)
- Se ha evaluado el potencial de embarazo en todas las pacientes femeninas.
- Comprende el riesgo teratogénico.
- Entiende la necesidad de un seguimiento riguroso mensual.

- **Acepta y entiende la necesidad de utilizar anticoncepción eficaz sin interrupción, durante al menos 1 mes antes de iniciar el tratamiento, durante todo el tratamiento y durante 3 años después de finalizarlo. Debe usarse al menos un método anticonceptivo altamente eficaz (es decir, independiente del usuario) o dos métodos complementarios dependientes del usuario.**
- **Las circunstancias individuales deben evaluarse en cada caso al elegir el método anticonceptivo, involucrando a la paciente en la decisión para garantizar su compromiso y cumplimiento.**
- **Incluso si tiene amenorrea, debe seguir todas las recomendaciones sobre anticoncepción eficaz.**
- **Ha sido informada y comprende las posibles consecuencias de un embarazo y la necesidad de consultar rápidamente en caso de riesgo de embarazo o si cree estar embarazada.**
- **Acepta someterse a pruebas de embarazo regulares antes de iniciar el tratamiento, idealmente mensuales durante el mismo y con intervalos de 1 a 3 meses durante 3 años tras su finalización.**
- **Ha reconocido haber comprendido los riesgos y las precauciones necesarias relacionadas con el uso de acitretina.**

Estas condiciones también se aplican a mujeres que no son sexualmente activas, salvo que el prescriptor considere que no existe riesgo de embarazo.

Obligaciones del prescriptor

El médico debe asegurarse de que:

- **La paciente cumple con las condiciones del Programa de Prevención del Embarazo, incluida la confirmación de que tiene un nivel adecuado de comprensión.**
- **Ha reconocido y aceptado las condiciones descritas.**
- **Comprende que debe usar correcta y consistentemente un método anticonceptivo eficaz (independiente del usuario) o dos métodos dependientes del usuario durante al menos 1 mes antes de iniciar el tratamiento, durante el mismo y durante al menos 3 años tras la finalización.**
- **Se han obtenido resultados negativos en las pruebas de embarazo antes, durante y periódicamente (cada 1–3 meses) durante 3 años tras la suspensión del tratamiento. Las fechas y resultados deben quedar documentados.**

Si se produce un embarazo durante el tratamiento con acitretina, este debe suspenderse inmediatamente y la paciente debe ser derivada a un médico especializado o con experiencia en teratología para evaluación y asesoramiento.

El riesgo de malformaciones graves persiste hasta 3 años después del tratamiento, ya que ese es el tiempo estimado en que el fármaco se elimina completamente del cuerpo.

Anticoncepción

Las pacientes deben recibir información completa sobre prevención del embarazo y, en caso de no utilizar métodos eficaces, deben ser derivadas a un profesional de salud

correspondiente.

Como mínimo, deben usar al menos un método anticonceptivo altamente eficaz o dos complementarios dependientes del usuario durante al menos 1 mes antes del tratamiento, durante el mismo y durante 3 años tras la suspensión, incluso si tienen amenorrea.

Pruebas de embarazo

Antes de iniciar el tratamiento

Debe realizarse una prueba de embarazo médica supervisada (mínimo 25 mUI/mL de sensibilidad) al menos 1 mes después de comenzar la anticoncepción y justo antes (idealmente pocos días antes) de la primera prescripción de acitretina.

Durante el tratamiento

Deben hacerse controles mensuales. La frecuencia de las pruebas de embarazo dependerá del contexto local y de factores como la actividad sexual, historial menstrual reciente y método anticonceptivo. Estas pruebas deben hacerse el día de la consulta o dentro de los 3 días previos.

Tras finalizar el tratamiento

Se deben realizar pruebas de embarazo periódicas cada 1 a 3 meses durante 3 años.

Restricciones en la prescripción y dispensación

En mujeres en edad fértil, la prescripción debe limitarse idealmente a 30 días, para garantizar el seguimiento mensual con pruebas de embarazo y monitorización. Lo ideal es que la prueba, la prescripción y la dispensación ocurran el mismo día.

Pacientes masculinos

Los datos disponibles indican que la exposición materna al semen de hombres tratados con acitretina no representa un riesgo teratogénico significativo.

Sin embargo, se les debe recordar que no deben compartir su medicación, especialmente con mujeres.

Precauciones adicionales

- Los pacientes deben devolver cualquier cápsula no utilizada.
- No deben donar sangre durante el tratamiento ni durante los 3 años posteriores, por el riesgo potencial para un feto si una mujer embarazada recibe una transfusión.
- El titular de la autorización de comercialización proporcionará material educativo para reforzar la prevención del embarazo.

Alcohol y etretinato

Se ha demostrado que con el consumo de alcohol puede formarse etretinato a partir de acitretina, un compuesto aún más teratogénico y con una vida media más larga (120 días).

Por tanto, las mujeres en edad fértil no deben consumir alcohol (en bebidas, alimentos o medicamentos) durante el tratamiento con acitretina y durante los 2 meses posteriores a su finalización.

Monitorización de la función hepática

- **Evaluar antes de iniciar el tratamiento.**
- **Luego, cada 1 - 2 semanas durante los primeros 2 meses.**
- **Posteriormente, cada 3 meses.**

Si los resultados son anormales, hacer controles semanales. Si no hay mejoría, interrumpir el tratamiento y continuar el seguimiento hepático al menos durante 3 meses.

Lípidos en sangre

- **Medir colesterol y triglicéridos (en ayunas) antes del tratamiento, al mes y luego cada 3 meses.**

Suspender acitretina si hay hipertrigliceridemia incontrolada o síntomas de pancreatitis.

Visión nocturna

Se han reportado casos de disminución de la visión nocturna. Advertir a los pacientes sobre esta posibilidad.

Si presentan síntomas visuales, se debe hacer seguimiento oftalmológico.

Hipertensión intracraneal benigna

Raramente reportada. Si hay cefalea intensa, náuseas, vómito y alteraciones visuales, suspender acitretina y hacer evaluación neurológica urgente.

Efectos óseos

En adultos, especialmente ancianos con tratamiento prolongado, hacer exámenes periódicos por riesgo de osificaciones anormales.

Si hay síntomas musculoesqueléticos atípicos, se debe investigar completamente. Si hay cambios óseos clínicamente significativos, suspender el tratamiento.

Población pediátrica

No se recomienda su uso en niños debido al riesgo de:

- **Cierre prematuro de epífisis**
- **Hiperostosis esquelética**
- **Calcificación extraósea**

Si se justifica su uso, se deben hacer controles rigurosos del desarrollo óseo y parámetros de crecimiento.

Luz UV

Los retinoides aumentan la sensibilidad a la luz UV. Se debe evitar exposición excesiva al sol o lámparas solares.

Usar protector solar con SPF mínimo de 15 si es necesario.

Trastornos psiquiátricos

Pueden presentarse cambios de ánimo como irritabilidad, agresividad, depresión. Vigilar signos de depresión, especialmente en pacientes con antecedentes. Involucrar a familiares o amigos en la observación.

Pacientes de alto riesgo

En pacientes con diabetes, alcoholismo, obesidad, dislipidemia o factores de riesgo cardiovascular, hacer controles más frecuentes de lípidos, glucemia y presión arterial. Los retinoides pueden alterar la tolerancia a la glucosa: controlar glicemia más seguido al inicio.

Si los indicadores cardiovasculares no mejoran, reducir la dosis o suspender el tratamiento.

Síndromes muy raros

Se han reportado casos muy raros de:

- **Síndrome de fuga capilar / síndrome del ácido retinoico**
- **Dermatitis exfoliativa**

Prescripción especializada

La acitretina solo debe ser prescrita por médicos con experiencia en el uso de retinoides sistémicos y que comprendan el riesgo teratogénico asociado.

Riesgo teratogénico extremo

El riesgo de malformación fetal es altísimo, sin importar la dosis o duración del tratamiento, si se toma antes o durante el embarazo.

Se recomienda un método anticonceptivo combinado hormonal o un dispositivo intrauterino, junto con preservativo o diafragma.

Las minipíldoras con progestágeno solo no se recomiendan.

Efectos óseos en animales

En animales, se ha demostrado que la acitretina afecta negativamente los huesos a dosis altas.

Dado que en humanos el etretinato también ha causado hiperostosis y calcificación extraósea tras tratamiento prolongado, estos efectos también pueden esperarse con acitretina.

Otros efectos adversos

Se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de alopecia

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se sabe que los retinoides pueden provocar graves anomalías congénitas en los humanos (craneofaciales, del sistema nervioso central, cardiovasculares, esqueléticas, del timo). También se ha notificado un único caso de anomalías similares tras la administración de acitretina durante el embarazo. Al igual que la vitamina A y otros retinoides, la acitretina puede provocar malformaciones en la descendencia de distintas especies animales, incluso en los niveles de dosificación recomendados para humanos. Dado que la acitretina es teratogénica en animales a niveles de dosificación en humanos, Acitretina está absolutamente contraindicado durante el embarazo y no debe administrarse Acitretina a mujeres en edad fértil si no fuera posible excluir el embarazo.

Mujeres en edad potencialmente fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Acitretina es altamente teratogénica. El riesgo de nacimiento de un niño con deformaciones es excepcionalmente alto si se toma acitretina antes o durante el embarazo, independientemente de la duración del tratamiento o de la dosis.

Acitretina está estrictamente contraindicada en mujeres embarazadas y en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan todas las condiciones del Plan de Prevención de Embarazos y las siguientes instrucciones:

1. La paciente está sufriendo alteraciones graves en la queratinización, resistentes a los tratamientos convencionales.
2. Está capacitada para comprender y seguir las instrucciones del médico.
3. Es capaz de llevar a cabo las medidas anticonceptivas establecidas de forma fiable y cumpliéndolas.
4. Es absolutamente esencial que toda mujer en edad fértil en tratamiento con acitretina utilice de manera sistemática y correcta un método anticonceptivo altamente eficaz (es decir, un método independiente del usuario) o 2 formas anticonceptivas complementarias dependientes del usuario durante al menos 1 mes antes de comenzar el tratamiento y que continúa usando anticonceptivos efectivos durante todo el periodo de tratamiento y durante al menos 3 años después de finalizar el mismo. Debe informarse a la paciente que contacte inmediatamente con un médico en caso de sospecha de embarazo.
5. Deben tomarse las mismas medidas anticonceptivas eficaces e ininterrumpidas cada vez que se repita el tratamiento, sin importar la duración que haya tenido el tratamiento, y continuando con ellas hasta 3 años después de finalizar el tratamiento.
6. El tratamiento no debe comenzar hasta el segundo o tercer día del siguiente periodo menstrual normal.
7. Al inicio del tratamiento, debe obtenerse un resultado negativo en la prueba de embarazo (sensibilidad mínima de 25 mIU/mL) hasta tres días antes de administrar la primera dosis. Durante el tratamiento, deben realizarse pruebas de embarazo cada 28 días. Es obligatoria una prueba de embarazo negativa de no más de 3 días antes de realizar la prescripción en estas visitas. Tras la finalización del tratamiento,

- deben realizarse pruebas de embarazo cada 1-3 meses durante un periodo de 3 años tras la administración de la última dosis.
8. Antes de iniciar el tratamiento con Acitretina, el médico debe proporcionar a las pacientes en edad fértil, información detallada sobre las precauciones que deben tomar, el riesgo de malformación fetal muy grave, y las posibles consecuencias de un embarazo si éste se produjera durante el tratamiento con acitretina o en los 3 años posteriores a la interrupción del tratamiento.
 9. Si a pesar de las precauciones tomadas se produce un embarazo, existe un riesgo elevado de malformaciones graves en el feto (p. ej.: defectos craneofaciales, malformaciones cardíacas y vasculares o del SNC, defectos en el esqueleto y en el timo) y aumento de la incidencia de aborto espontáneo. Este riesgo se produce especialmente durante el tratamiento con acitretina y hasta 2 meses después del mismo. El riesgo es menor hasta los 3 años posteriores a la finalización del tratamiento (sobre todo en mujeres que no han consumido alcohol), aunque no puede excluirse por completo debido a la posible formación de etretinato.
 10. Las mujeres en edad fértil no deben consumir alcohol (en bebidas, alimentos o medicamentos) durante el tratamiento con acitretina, ni hasta 2 meses después de la interrupción del tratamiento con acitretina.

El método anticonceptivo primario es una combinación de un producto anticonceptivo hormonal o un dispositivo intrauterino, y se recomienda también utilizar preservativo o diafragma. No se recomienda la utilización de productos que sólo contienen dosis bajas de progesterona, debido a los indicios de una posible interferencia con su efecto anticonceptivo.

Las mujeres en edad fértil no deben recibir sangre de pacientes que estén bajo tratamiento con acitretina.

Lactancia

Acitretina es lipofílica y se excreta por leche materna. Las pacientes no deben dar el pecho durante el tratamiento con Acitretina.

Fertilidad

Según los datos disponibles, el riesgo de efectos teratogénicos en mujeres que han tenido una exposición al semen o al líquido seminal de varones tratados con acitretina, es mínimo, si es que existe.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Acitretina tiene efectos moderados sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Se ha notificado la disminución de la visión nocturna durante el tratamiento con Acitretina. En raras ocasiones, dicho efecto ha continuado después de la finalización del tratamiento. Debe informarse a los pacientes sobre este posible problema y advertirles que sean prudentes al conducir o usar máquinas durante la noche o en un túnel. Los problemas visuales deben vigilarse estrechamente.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:
Oral

DOSIFICACIÓN:

Posología y forma de administración

Posología

La acitretina debe ser prescrita únicamente por médicos con experiencia en el uso de retinoides sistémicos y que comprendan el riesgo de teratogenicidad asociado al tratamiento con acitretina.

Las cápsulas deben tomarse una vez al día con las comidas o con leche.

Existe una amplia variabilidad en la absorción y velocidad de metabolismo de la acitretina, lo que hace necesario un ajuste individual de la dosis. Por esta razón, las siguientes recomendaciones de dosificación deben considerarse solo como una guía general.

Adultos

La dosis diaria inicial debe ser de 25 mg o 30 mg durante 2 a 4 semanas.

Después de este periodo inicial, las áreas afectadas de la piel deberían mostrar una mejoría marcada y/o haberse manifestado efectos adversos.

Tras la evaluación del periodo inicial, puede ser necesario ajustar la dosis hacia arriba o hacia abajo para lograr la respuesta terapéutica deseada con el mínimo de efectos secundarios.

En general, una dosis diaria de 25 a 50 mg durante 6 a 8 semanas adicionales logra resultados terapéuticos óptimos.

Sin embargo, en algunos casos puede ser necesario aumentar la dosis hasta un máximo de 75 mg/día.

En pacientes con enfermedad de Darier, puede ser adecuada una dosis inicial de 10 mg/día. La dosis debe aumentarse con precaución, ya que pueden ocurrir reacciones isomórficas.

El tratamiento puede suspenderse en pacientes con psoriasis cuyas lesiones hayan mejorado suficientemente.

Las recaídas deben tratarse de la misma manera que se describió anteriormente.

Los pacientes con ictiosis congénita grave y con enfermedad de Darier grave pueden requerir tratamiento durante más de 3 meses.

Debe administrarse la dosis mínima eficaz, sin exceder los 50 mg/día.

El uso continuo por más de 6 meses está contraindicado, ya que existen datos clínicos limitados sobre pacientes tratados durante ese período de tiempo.

Personas de edad avanzada

Las recomendaciones de dosificación son las mismas que para los adultos.

Población pediátrica

Debido a los posibles efectos secundarios graves asociados al tratamiento a largo plazo, la acitretina está contraindicada en niños, a menos que, en opinión del médico, los beneficios superen significativamente los riesgos.

La dosis debe establecerse según el peso corporal.

La dosis diaria recomendada es de aproximadamente 0,5 mg/kg.

Dosis mayores (hasta 1 mg/kg/día) pueden ser necesarias en algunos casos y por períodos limitados, pero no deben superar los 35 mg/día.

La dosis de mantenimiento debe mantenerse lo más baja posible, teniendo en cuenta los posibles efectos adversos a largo plazo.

Terapia combinada

Otros tratamientos dermatológicos, en particular los queratolíticos, deben suspenderse normalmente antes de iniciar el tratamiento con acitretina.

Sin embargo, puede continuarse el uso de corticoesteroides tópicos o pomadas emolientes simples si está indicado.

Cuando se utilice acitretina en combinación con otros tipos de tratamiento, puede ser posible, según la respuesta individual del paciente, reducir la dosis de acitretina.

INTERACCIONES:

El tratamiento sistémico con retinoides puede conducir a una elevación de la presión intracraneal. Debido a que las tetraciclinas también pueden provocar ese aumento de presión, los pacientes no deben recibir tratamiento concomitante de Acitretina y tetraciclina.

Está contraindicada la administración concomitante de metotrexato o vitamina A y otros retinoides con acitretina.

Cuando se administre Acitretina con fenitoína, debe recordarse que Acitretina reduce parcialmente la unión de la fenitoína a las proteínas. Por el contrario, no se ha observado ninguna influencia de este tipo sobre la unión a proteínas plasmáticas con el uso concomitante de Acitretina y anticoagulantes cumarínicos (warfarina).

El efecto anticonceptivo de los comprimidos con baja dosis de progesterona (comprimidos de progesterona) puede reducirse por la interacción con acitretina. Por tanto, dichos comprimidos no deben usarse como anticonceptivos durante el tratamiento con acitretina. No se han observado interacciones con anticonceptivos orales que combinan estrógenos/progestágenos.

La ingesta conjunta de acitretina y alcohol origina la formación de etretinato, que es altamente teratogénico. No se ha definido el mecanismo de este proceso metabólico, por lo que no está claro si también es posible que interaccionen otros agentes. Esto debe tenerse en cuenta cuando se trate a mujeres en edad fértil. Por tanto, las mujeres en edad fértil no deben consumir alcohol (en bebidas, alimentos o medicamentos) durante el tratamiento con acitretina y hasta 2 meses después de interrumpir el tratamiento con ésta.

Hasta la fecha no se han observado interacciones de Acitretina con otros medicamentos (por ejemplo, digoxina, cimetidina).

REACCIONES ADVERSAS:

Se han observado reacciones adversas en la mayoría de los pacientes tratados con acitretina. Sin embargo, habitualmente desaparecen al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. Al principio del tratamiento algunas veces se ha observado un empeoramiento transitorio de los síntomas de psoriasis.

Los efectos adversos más frecuentes observados son síntomas de hipervitaminosis A, por ejemplo, sequedad de labios, que puede aliviarse con la aplicación de una pomada emoliente.

Los efectos adversos de acitretina notificados en los ensayos clínicos o en la experiencia post-comercialización se enumeran a continuación siguiendo la clasificación órgano-sistema y frecuencia. Las frecuencias se definen como:

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 $< 1/1000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

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

Infecciones e infestaciones Frecuencia no conocida	Vulvo-vaginitis debida a <i>Candida albicans</i>
Trastornos del sistema inmunológico Frecuencia no conocida	Hipersensibilidad Tipo I
Trastornos del sistema nervioso Frecuentes Poco frecuentes	Dolor de cabeza Mareo

Raras Muy raras	Neuropatía periférica Hipertensión intracraneal benigna
Trastornos oculares Muy frecuentes Poco frecuentes Muy raras	Sequedad e inflamación de las membranas mucosas (por ejemplo, conjuntivitis, xeroftalmia), que pueden provocar intolerancia a las lentes de contacto Visión borrosa Ceguera nocturna, queratitis ulcerativa
Trastornos del oído y del laberinto Frecuencia no conocida	Alteraciones en la audición, tinnitus
Trastornos vasculares Frecuencia no conocida	Enrojecimiento, Síndrome de extravasación capilar/síndrome del ácido retinoico
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy frecuentes Frecuencia no conocida	Sequedad e inflamación de las membranas mucosas (por ejemplo, epistaxis y rinitis) Disfonia
Trastornos gastrointestinales Muy frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Muy raras	Sequedad de boca, sed Estomatitis, trastornos gastrointestinales (por ejemplo, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos) Gingivitis Disgeusia, hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares Poco frecuentes Muy raros	Hepatitis Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Muy frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Frecuencia desconocida	Queilitis, prurito, alopecia, descamación (en todo el cuerpo, sobre todo en las palmas de las manos y plantas de los pies) Fragilidad de la piel, piel pegajosa, dermatitis, textura anómala del cabello, uñas quebradizas, paroniquia, eritema Rágades, dermatitis bullosa, reacción de fotosensibilidad Granuloma piogénico, madarosis, dermatitis exfoliativa

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Frecuentes Muy raras	Artralgia, mialgia Dolor de huesos, exostosis (el tratamiento de mantenimiento puede dar como resultado la progresión de una hiperostosis espinal ya existente, con aparición de nuevas lesiones hiperostóticas y calcificaciones extraóseas, tal y como se ha observado en el tratamiento sistémico prolongado con retinoides).
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Frecuentes	Edema periférico
Exploraciones complementarias Muy frecuentes	Pruebas anómalas de la función hepática (elevación transitoria, generalmente reversible, de las transaminasas y fosfatasa alcalinas). Lípidos anómalos (durante el tratamiento con dosis altas de acitretina, se ha producido elevación reversible de los triglicéridos y colesterol plasmáticos, especialmente en pacientes de alto riesgo y durante el tratamiento prolongado). Si estos efectos persisten, no puede descartarse el riesgo asociado de aterogénesis.
Trastornos psiquiátricos Frecuencia no conocida	Alteración del estado de ánimo Trastorno psicótico

Niños

En tratamientos prolongados con etretinato se han notificado de forma ocasional casos de cambios óseos en niños, incluyendo cierre epifisiario prematuro, hiperostosis esquelética y calcificación extraósea, efectos que también pueden esperarse con acitretina. En niños, deben monitorizarse de forma estrecha los parámetros de crecimiento y desarrollo óseo.

Diabéticos

Los retinoides pueden mejorar o empeorar la tolerancia a la glucosa.

CONDICION DE VENTA: Con formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA: 13.1.14.0.N10

Adicionalmente, se requiere al interesado presentar inserto e información para prescribir ajustado al presente concepto, en idioma español, conforme con el documento ASS-RSA-IN56-LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA.

3.1.13.3 ACETAMINOFÉN + CAFEÍNA ANHIDRA + CLORFENIRAMINA MALEATO + FENILEFRINA CLORHIDRATO

Expediente : 20042851
Radicado : 2017090376 / 20231280438
Fecha : 28/06/2017
Interesado : LABORATORIOS QUÍMICA PATRIC LTDA.

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre indicaciones, contraindicaciones, advertencias, precauciones, reacciones adversas, interacciones y dosificación para el producto, por cuanto esta información no se encuentra conceptuada en Actas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que la presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos Acetaminofén + Cafeína Anhidra + Clorfeniramina Maleato + Fenilefrina Clorhidrato en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración: Cada capsula contiene acetaminofén 500 mg, cafeína anhidra 30 mg, clorfeniramina maleato 2 mg, fenilefrina clorhidrato 5 mg

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Alivio a los síntomas en los procesos catarrales o gripales que cursen con dolor (leve o moderado), fiebre, congestión y secreción nasal para adultos y adolescentes mayores de 12 años.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes, pacientes tratados concomitantemente con inhibidores de la MAO, ni hasta dos semanas de haber suspendido su uso pues puede causar aumento en la presión arterial o crisis hipertensiva, hipertensión arterial, hipertiroidismo, diabetes mellitus, insuficiencia renal y hepática grave, enfermedades cardiovasculares graves (como enfermedad coronaria, angina de pecho), taquicardia, pacientes en tratamiento con betabloqueantes, glaucoma, niños menores de 12 años.

No tome ningún otro producto que contenga acetaminofén mientras esté tomando este medicamento. Hable con un médico de inmediato si toma demasiado de este medicamento, incluso si se siente bien. Tomar demasiado acetaminofén puede causar daño hepático grave. Pregúntele a un médico antes de usarlo si tiene una enfermedad hepática o renal o si bebe alcohol con regularidad. No lo use si está tomando un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) (ciertos medicamentos para la depresión, afecciones psiquiátricas o emocionales o enfermedad de Parkinson) en las últimas 2 semanas. Si no sabe si su medicamento recetado contiene un IMAO, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este producto. Evitar el consumo de alcohol. No administrar a niños menores de 12 años. Puede producir somnolencia, mareos o visión borrosa por lo tanto, no se debe usar en personas que vayan a conducir vehículos, operar maquinaria o ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

Cafeína

Se debe administrar bajo control médico en aquellos pacientes con arritmias cardíacas, hiperfunción tiroidea y pacientes con síndromes ansiosos.

En pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio, se recomienda no administrar cafeína hasta que hayan transcurrido varias semanas desde el accidente.

La cafeína puede elevar los niveles de glucosa en sangre por lo que deberá tenerse en cuenta en pacientes diabéticos.

Los pacientes sensibles a otras xantinas (aminofilina, teofilina, entre otros) también pueden ser sensibles a la cafeína por lo que no deberían tomar este medicamento.

Se debe tener precaución a la hora de prescribir este medicamento a pacientes con historial de úlcera péptica o gastritis.

En pacientes con historial de isquemia miocárdica, debe administrarse con precaución.

Se recomienda limitar el uso de otros medicamentos y alimentos que contengan cafeína cuando se esté en tratamiento con este medicamento.

Precauciones y advertencias:

No administrar otros medicamentos que contengan acetaminofén (paracetamol) u otros antigripales. Dosis mayor a la recomendada pueden causar daño hepático y/o renal. Consulte a su médico en caso de alcoholismo crónico, enfermedades hepáticas, enfermedades renales, consumir medicamentos anticolinérgicos, para la hipertensión, estimulantes o depresores del SNC, afección respiratoria, como el enfisema, la bronquitis crónica o asma bronquial aguda o crónica; glaucoma o hiperplasia de próstata con retención de orina. Si la fiebre persiste más de 3 días de tratamiento, el dolor o los otros síntomas durante más de 5 días, o bien los síntomas empeoran o aparecen otros nuevos, se deberá evaluar la situación clínica y consultar un médico. Los pacientes en tratamiento con antidepresivos tricíclicos o maprotilina u otros medicamentos con acción anticolinérgica, con clorfeniramina deberán comunicar lo antes posible, si los padecen, la

aparición de problemas gastrointestinales, ya que podría producirse ileo paralítico. Se puede producir sensibilidad cruzada: los pacientes que no toleran un antihistamínico, también pueden no tolerar otros antihistamínicos. Puede producir somnolencia.

No debe conducir vehículos, ni maquinaria pesada. Puede producir: vértigo o hipotensión en mayores de 60 años. Evite la ingesta de alcohol, sedantes, tranquilizantes u otros medicamentos depresores del SNC pues puede aumentar el efecto sedativo.

Pacientes con enfermedades del corazón, de la tiroides, presión arterial alta, o diabetes, no deben tomar a menos que su médico lo indique. Reacciones cutáneas graves han sido reportadas en pacientes que recibieron paracetamol. Los síntomas pueden incluir: enrojecimiento de la piel, ampollas y erupción. Si se producen reacciones de la piel o las existentes empeoran, deje de usarlo y busque ayuda médica de inmediato.

Uso en el Embarazo y Lactancia: no se recomienda su uso durante este periodo sin consultar a su médico.

Precauciones relacionadas a la cafeína:

Se recomienda limitar el uso de medicamentos, alimentos y bebidas que contienen cafeína. Trastornos psiquiátricos subyacentes pueden estar asociados al consumo excesivo de cafeína.

Dolor de espalda crónico (puede ocurrir con dosis altas frecuentes).

Debido a su efecto relajante sobre la unión esofago-gástrica, la cafeína puede empeorar el reflujo gastroesofágico.

La cafeína debe usarse con precaución en caso de alteraciones del ritmo cardíaco, epilepsia o hipertiroidismo.

La combinación con otros estimulantes del sistema nervioso central expone a un riesgo de potenciación de la toxicidad.

Se debe administrar con precaución a pacientes con gota, hipertiroidismo y arritmia. Se debe evitar el consumo excesivo de cafeína (por ejemplo, café, té y algunas bebidas enlatadas) mientras se toma este producto, ya que el exceso de cafeína puede causar nerviosismo, irritabilidad, insomnio y, ocasionalmente, taquicardia.

La capacidad de la cafeína para atravesar la placenta, alcanzar concentraciones tisulares similares a las concentraciones maternas, con potencial para producir arritmias fetales por uso excesivo.

Dosificación y grupo etario:

1 cápsulas cada 4-6 horas según sea necesario, sin exceder de 6 cápsulas al día (3 gr acetaminofén por día)

Adultos y para niños mayores de 12 años con peso superior a 35 kg: 1 tableta cada 6 horas. Máximo 6 tabletas al día. No exceder la dosis recomendada

Interacciones:

No usar en simultáneo con: anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, maprotilina, antihipertensivos, glicósidos digitálicos, diuréticos, bloqueadores beta adrenérgicos, doxapram, inhibidores de la MAO ni hasta dos semanas de haber suspendido su uso pues puede causar aumento en la presión arterial o crisis hipertensiva, alcohol, medicamentos hepatotóxicos, anticoagulantes cumarínicos (tipo warfarina), otros AINES, salicilatos, otros simpaticomiméticos, depresores y estimulantes del SNC. Los anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona) pueden disminuir la biodisponibilidad del paracetamol, así como potenciar la hepatotoxicidad por sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.

Interacciones relacionadas con Cafeína

La cafeína puede aumentar la eliminación de litio. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante.

La fenilpropanolamina aumenta las concentraciones plasmáticas de cafeína en cuatro veces. Existe un riesgo de eventos adversos aditivos en el SNC. Informes aislados describen el desarrollo de psicosis aguda cuando se administró cafeína con fenilpropanolamina.

La fluvoxamina, un potente inhibidor del CYP 1 A2, reduce marcadamente la eliminación de la cafeína. La administración concomitante puede llevar a una intoxicación por cafeína. La ciprofloxacina reduce el metabolismo de la cafeína, lo que lleva a un aumento de dos veces en las concentraciones plasmáticas de cafeína.

La cafeína, un estimulante del SNC, tiene un efecto antagónico hacia la acción de sedantes y tranquilizantes. La cafeína puede aumentar el efecto taquicárdico de la fenilpropanolamina y otros fármacos simpaticomiméticos.

La cafeína puede aumentar la presión arterial y contrarresta la acción hipotensora de los bloqueadores beta, como el atenolol, metoprolol, oxprenolol y propranolol. Este medicamento no debe usarse al mismo tiempo que los bloqueadores beta.

El disulfiram disminuye la eliminación de la cafeína en hasta un 50%. Debe evitarse el uso concomitante.

Dipiridamol: disminución del efecto vasodilatador del dipiridamol.

El tratamiento con cafeína debe suspenderse al menos 5 días antes de la imagenología miocárdica. Se debe evitar el consumo de café, té y chocolate en las 24 horas anteriores a la prueba. Usar con precaución.

Enoxacina: aumento de las concentraciones plasmáticas de cafeína debido a una disminución de su metabolismo hepático, lo que puede llevar a excitación o alucinaciones. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante.

Mexiletina: aumento de la concentración plasmática de cafeína debido a la inhibición de su metabolismo hepático con mexiletina.

Norfloxacin: aumento de la concentración plasmática de cafeína debido a la inhibición de su metabolismo hepático con norfloxacin.

Estiripentol: posible aumento de la concentración plasmática de cafeína con riesgo de sobredosis, debido a la inhibición de su metabolismo hepático. Usar con precaución.

La cafeína ejerce una inhibición competitiva del metabolismo de la clozapina. Por lo tanto, la clozapina y la cafeína no deben usarse concurrentemente.

El uso de carbonato de litio y cafeína puede causar una pequeña disminución en los niveles séricos de litio. Por lo tanto, debe evitarse la ingesta concomitante de cafeína. En caso de uso concomitante, se debe tener en cuenta el riesgo de un aumento en el litio sérico al cesar abruptamente la cafeína.

Los inhibidores de la monoamino oxidasa pueden aumentar los efectos estimulantes de la cafeína.

El metoxaleno reduce la eliminación de cafeína y puede aumentar los efectos de la cafeína. La fenitoína duplica la eliminación de la cafeína, aunque la cafeína no afecta el metabolismo de la fenitoína.

El ácido pipemídico reduce la eliminación de la cafeína, aumentando los efectos de la cafeína.

La teofilina y la cafeína comparten la misma vía metabólica, lo que lleva a tiempos de eliminación reducidos para la teofilina cuando se usa concurrentemente con cafeína.

Debe evitarse el uso concomitante.

La levotiroxina, al igual que la cafeína, puede aumentar la presión arterial, y por lo tanto estos dos ingredientes activos no deben usarse concurrentemente.

La efedrina y la cafeína interactúan para producir efectos cardiovasculares significativos. Por lo tanto, debe evitarse la cafeína cuando se toma efedrina.

Reacciones adversas:

Reacciones alérgicas que pueden manifestarse con erupciones cutáneas, picazón y/o reacción anafiláctica (tos, dificultad para tragar, latidos rápidos, picazón, hinchazón de párpados o alrededor de los ojos, cara, lengua, falta de aire, cansancio, etc), aumento de transaminasas, dificultad o dolor para orinar, mareos, somnolencia, aumento de frecuencia cardíaca, dolor de cabeza, náusea, vómito, nerviosismo, dolor abdominal, diarrea, insomnio, sequedad nasal y bucal, dispepsia, faringitis.

Sobredosis: La administración mayor a la dosis recomendada puede resultar en daño hepático y renal. Los síntomas o signos de sobredosis potencialmente hepatotóxica pueden incluir: anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, necrosis hepática, insuficiencia hepática, ictericia, aumento del tamaño del hígado y dolor a la palpación, palidez, sudoración, cansancio y alteraciones de los exámenes de laboratorio. Adicionalmente una sobredosis puede acompañarse de disminución o aumento de la actividad cerebral, convulsiones, agitación, confusión, alucinaciones, psicosis, elevación de la temperatura corporal, dilatación de la pupila, sofocos, fiebre, sequedad de boca, retención urinaria, disminución de los ruidos intestinales, arritmias taquicardia, palpitaciones, hipotensión o hipertensión.

Raramente se puede desarrollar lesión muscular e insuficiencia renal en pacientes con agitación prolongada, coma o convulsiones. En caso de sobredosis, busque ayuda médica o consulte con un centro de intoxicación inmediatamente. La atención médica inmediata es fundamental aun en ausencia de signos y síntomas de intoxicación. El uso de n-acetilcisteína ha demostrado ser eficaz en la reducción de morbilidad en casos de sobredosis de paracetamol cuando es utilizada precozmente en el curso de tratamiento de la sobredosis.

Relacionadas con Acetaminofén

Los eventos adversos de los datos históricos de ensayos clínicos son tanto infrecuentes como provenientes de una exposición pequeña de pacientes. En consecuencia, los efectos considerados atribuibles se presentan en la tabla a continuación según la Clase de Sistema de Órganos de MedDRA. Las reacciones adversas identificadas durante el uso poscomercialización se reportan voluntariamente de una población de tamaño incierto, por lo que la frecuencia de estas reacciones es desconocida, pero probablemente se enumeran a continuación por clase de sistema de órganos y frecuencia.

Las frecuencias se definen como: muy comunes ($>1/10$), comunes ($>1/100$, $<1/10$), poco comunes ($>1/1000$, $<1/100$), raras ($>1/10,000$, $<1/1000$), muy raras ($<1/10,000$ incluyendo informes aislados) y desconocidas (no pueden ser estimadas a partir de los datos disponibles). Acetaminofén (Paracetamol)

Sistema de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raro	Trastornos de plaquetas, trastornos de células madre

	Muy raro	Trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica, agranulocitosis.
Trastornos del sistema inmunológico	Raro	Anafilaxia, reacciones cutáneas de hipersensibilidad, incluyendo (entre otras) erupciones cutáneas y angioedema, dermatitis alérgica.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raro	Hipoglucemia.
Trastornos psiquiátricos	Común	Insomnio, inquietud, ansiedad
	Raro Depresión (NOE), confusión,	Raro Depresión (NOE), confusión,
Trastornos gastrointestinales	Común	Trastornos gastrointestinales.
	Raro	Hemorragia (NOE), dolor abdominal (NOE), diarrea (NOE), náuseas, vómitos.
Trastornos del sistema nervioso	Común	Mareos, nerviosismo.
	Raro	Temblor, dolor de cabeza
Trastornos oculares	Raro	Visión anormal
Trastornos cardíacos	Raro	Edema
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raro	Broncoespasmo, más probable en pacientes sensibles a la aspirina y otros AINEs
	Raro	Insuficiencia hepática, disfunción hepática, necrosis hepática, ictericia
Trastornos hepatobiliares	Muy raro	Hepatotoxicidad, aumento de transaminasas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raro	Prurito, erupción, sudoración, púrpura, angioedema, urticaria
	Muy raro	Se han reportado reacciones cutáneas graves
Trastornos renales y urinarios	Muy raro	Piuria estéril (orina turbia) y efectos secundarios renales.
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	Raro	Mareos (excluyendo vértigo), malestar, pirexia, sedación, interacción con medicamentos
	Muy raro	Reacción de hipersensibilidad (que requiere la discontinuación del tratamiento)
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Raro	Sobredosis y envenenamiento

Desconocido: Irritabilidad, palpitaciones, taquicardia, edema de laringe, shock anafiláctico, anemia, broncoespasmo*, alteración hepática y hepatitis, alteración renal (insuficiencia renal grave, nefritis intersticial, hematuria, anuresis), efectos gastrointestinales y vértigo han sido reportados.

*Se han reportado casos de broncoespasmo con paracetamol, pero estos son más probables en asmáticos sensibles a la aspirina u otros AINEs. Cuando el régimen de dosificación recomendado se combina con la ingesta dietética de cafeína, la dosis resultante de cafeína puede aumentar el potencial de efectos adversos relacionados con la cafeína, como nerviosismo, mareos, insomnio, inquietud, ansiedad, irritabilidad, dolor de cabeza, trastornos gastrointestinales y palpitaciones.

Relacionadas con la cafeína

Cuando el régimen de dosificación recomendado se combina con la ingesta dietética de cafeína, la dosis resultante de cafeína puede aumentar el potencial de efectos adversos relacionados con la cafeína.

Sistema Corporal	Efecto Indeseable
Sistema nervioso central	Mareos, Dolor de cabeza
Trastornos cardíacos	Palpitaciones
Trastornos psiquiátricos	Insomnio, Inquietud, Ansiedad e irritabilidad
Trastornos gastrointestinales	Trastornos gastrointestinales

Condición de venta: Venta sin fórmula médica.

Norma farmacológica: 16.6.0.0.N10

3.1.13.4 ÁCIDO URSODESOXICÓLICO

Expediente : 20250110

Radicado : 20231061063 / 20231204845

Fecha : 10/03/2023

Interesado : LABORATORIOS FARMACEUTICOS OPHALAC S.A. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la información farmacológica del principio activo ácido ursodesoxicólico en forma farmacéutica tableta.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que la presente unificación

30

Acta No. 09 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

aplica para todos los productos con principio activo ácido ursodesoxicólico en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración: Cada tableta contiene ácido ursodesoxicólico 300 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: 1) Tratamiento de los síndromes colestásicos: colestasis intrahepática en el embarazo, colestasis secundaria a fibrosis quística en adultos y niños desde los 6 años de edad, colangitis biliar primaria (cirrosis biliar primaria); 2) Tratamiento de la colangitis esclerosante primaria; 3) Disolución de cálculos biliares de colesterol en la vesícula biliar cuando la función de la vesícula está intacta: con uno o más cálculos biliares radiotransparentes (radiografía negativa), preferiblemente con un diámetro no superior a 2 cm; *o que rechazan una intervención quirúrgica o en quienes está contraindicada; o en quienes se ha demostrado una sobresaturación de colesterol mediante análisis químico de la bilis producida por el drenaje duodenal;* 4) Disolución de los cálculos biliares en combinación con litotripsia.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Inflamación aguda de la vesícula biliar o de las vías biliares.
- Oclusión de las vías biliares (oclusión del colédoco o del conducto cístico).
- Episodios frecuentes de cólico biliar.
- Cálculos biliares calcificados radiotransparentes.
- Alteración de la contractilidad de la vesícula biliar.
- Úlceras gástricas y duodenales activas

Población pediátrica

- Portoenterostomía fallida o sin recuperación del flujo biliar en niños con atresia biliar.

Precauciones y advertencias:

Advertencias especiales y precauciones en el uso: Se debe llevar una dieta moderada en calorías y colesterol.

Se deben evitar las medicinas que causen acumulación de colesterol biliar, incluyendo estrógenos y anticonceptivos hormonales. Por lo tanto, se debe aconsejar a las mujeres con potencial de embarazo que usen métodos anticonceptivos alternativos. Aunque no se ha evidenciado incremento de las transaminasas durante el tratamiento, se recomienda no asociarlo con drogas potencialmente hepatotóxicas.

Advertencias sobre los excipientes:

La medicina contiene lactosa. Pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la lactosa, deficiencia de lactasa Lapp (observada en ciertas poblaciones de Lapland) o mala absorción de glucosa-galactosa no debe tomar esta medicina.

Las tabletas de ácido ursodesoxicólico deben tomarse bajo supervisión médica.

Durante los primeros tres meses del tratamiento, el médico debe monitorizar los parámetros de función hepática AST (SGOT), ALT (SGPT) y γ -GT cada 4 semanas, y posteriormente cada 3 meses. Además de permitir la identificación de pacientes con y sin respuesta en el tratamiento de colangitis biliar primaria, este control también permite la detección temprana de un posible deterioro hepático, especialmente en pacientes con colangitis biliar primaria avanzada.

Cuando se utiliza para la disolución de cálculos biliares:

Para evaluar la progresión terapéutica de la disolución de los cálculos biliares e identificar oportunamente una posible calcificación, se debe visualizar la vesícula biliar, dependiendo del tamaño de los cálculos, de 6 a 10 meses después del inicio del tratamiento (colecistografía oral) con imagen completa y oclusiones, y en posición de pie y acostado (ecografía). Si no se puede visualizar la vesícula biliar en las radiografías, o en casos de cálculos biliares calcificados, contractilidad alterada de la vesícula biliar o episodios frecuentes de cólico biliar, se debe suspender el tratamiento con ácido ursodesoxicólico.

Cuando se utiliza para el tratamiento de la colangitis biliar primaria avanzada:

En casos muy raros, se observa descompensación de la cirrosis hepática, que disminuye parcialmente tras la interrupción del tratamiento.

En pacientes con Colangitis Biliar Primaria, los síntomas clínicos pueden empeorar en casos raros al inicio del tratamiento; por ejemplo, puede aumentar el prurito. En este caso, el tratamiento debe continuarse con una reducción de la dosis y, posteriormente, aumentarse gradualmente hasta la dosis recomendada.

Si se produce diarrea, se debe reducir la dosis y, en caso de diarrea persistente, interrumpir el tratamiento.

Las pacientes que utilizan ácido ursodesoxicólico para disolver cálculos biliares deben utilizar un método anticonceptivo no hormonal eficaz, ya que la anticoncepción hormonal puede aumentar la litiasis biliar.

Embarazo

No existen datos, o estos son limitados, sobre el uso de ácido ursodesoxicólico en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva durante las primeras etapas de la gestación.

El ácido ursodesoxicólico no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil solo deben recibir tratamiento con ácido ursodesoxicólico si utilizan métodos anticonceptivos eficaces: se recomiendan anticonceptivos no hormonales o anticonceptivos orales con baja dosis de estrógenos. Sin embargo, en pacientes que toman ácido ursodesoxicólico para la disolución de cálculos biliares, se

debe utilizar un método anticonceptivo no hormonal eficaz, ya que los anticonceptivos orales hormonales pueden aumentar la litiasis biliar.

Se debe descartar la posibilidad de embarazo antes de iniciar el tratamiento.

Lactancia materna

Según algunos casos documentados de mujeres lactantes, los niveles de ácido ursodesoxicólico en la leche son muy bajos y probablemente no se esperan reacciones adversas en los lactantes.

Efectos en la habilidad para conducir y operar máquinas

No interfiere con la habilidad para conducir vehículos u operar máquinas

Dosificación y grupo etario:

La dosis debe calcularse en función del peso corporal del paciente. La dosis calculada debe redondearse al número de comprimidos más cercano.

Disolución de cálculos biliares:

La dosis de tratamiento para la disolución de cálculos biliares es 8-10 mg/kg/día por vía oral, dividir en dos tomas. La dosis mínima efectiva es 4 mg/kg/día y, por regla general, se empieza con 8 mg/kg/día en pacientes con peso normal, y 10 mg/kg/día en pacientes obesos. En caso de que resulte un número de tabletas impar, la dosis más alta se debe tomar en la tarde.

Cuatro a seis tabletas de 150 mg, dos a tres tabletas de 300 mg o dos tabletas de 450 mg por día (600-900 mg de ácido ursodesoxicólico por día). Siempre se deben tomar dos tabletas después de la cena. Al tomar una dosis dos o tres veces al día. Cuando tome una dosis de dos tabletas al día: tome ambas tabletas preferiblemente dos horas después de la cena una hora antes de acostarse.

La duración del tratamiento para la lisis de los cálculos biliares depende de su tamaño, pero no suele ser inferior a tres o cuatro meses. Para evaluar correctamente el resultado de la terapia, es necesario determinar con precisión el tamaño de los cálculos al inicio del tratamiento y comprobarlo periódicamente, por ejemplo, cada seis meses, mediante una nueva radiografía de contraste o una ecografía.

En pacientes en los que, tras seis meses de tratamiento con la dosis indicada, los cálculos no han reducido su tamaño, se recomienda determinar el índice litogénico biliar mediante un drenaje duodenal. Si el índice biliar es $> 1,0$, es improbable obtener un resultado favorable, por lo que es recomendable considerar otro tratamiento para los cálculos biliares.

El tratamiento debe continuarse durante tres o cuatro meses después de que se determine mediante ecografía que los cálculos biliares se han disuelto por completo. Una

interrupción del tratamiento durante tres o cuatro semanas provoca la reaparición de la sobreesaturación biliar y prolonga la duración total del tratamiento. La interrupción del tratamiento tras la disolución de los cálculos biliares puede provocar una recurrencia.

Colangitis biliar primaria (daño al tejido hepático por alteración del flujo debilis):

La dosis de ácido ursodesoxicólico en la colangitis biliar primaria (estadios I-III) es de 12-15 mg/kg/día, lo que equivale a cuatro a ocho comprimidos de 150 mg, dos a cuatro comprimidos de 300 mg, que se toman en dos o tres tomas al día, o dos comprimidos de 450 mg, que se toman en dos tomas al día.

La dosis de ácido ursodesoxicólico en la colangitis biliar primaria en estadio IV y con un aumento de la bilirrubina sérica ($> 40 \mu\text{g/l}$) debe ser, inicialmente, solo la mitad de la dosis normal (6 a 8 mg/kg/día). Posteriormente, se debe monitorizar estrechamente la función hepática durante varias semanas (una vez cada dos semanas durante seis semanas). Si no se observa deterioro de la función hepática (AF, ALT (SGPT), AST (SGOT), γGT , bilirrubina) ni aumento del prurito, se puede aumentar la dosis hasta el nivel habitual. Además, se debe volver a monitorizar estrechamente la función hepática durante varias semanas. Si no se observa deterioro de la función hepática, se puede mantener al paciente con la dosis habitual durante un periodo prolongado.

En pacientes con colangitis biliar primaria en estadio IV sin bilirrubina sérica elevada, se puede administrar directamente la dosis inicial habitual. En cualquier caso, también en este caso debe realizarse un control preciso de la función hepática. El tratamiento de la colangitis biliar primaria debe evaluarse periódicamente en función de los valores hepáticos (análisis de laboratorio) y los hallazgos clínicos.

Trastornos del hígado y del tracto biliar causados por fibrosis quística (mucoviscidosis):

Cuatro a diez tabletas de 150 mg, dos a cinco tabletas de 300 mg o dos a tres tabletas de 450 mg por día (600-1500 mg de ácido ursodesoxicólico por día).

Tome las tabletas con un vaso de leche o un pequeño refrigerio. Tome la dosis prescrita en dos o tres porciones por día después de las comidas.

Las tabletas con una puntuación se pueden dividir si tiene problemas para tragar debido al tamaño de las tabletas, de modo que la mitad de la tableta se puede tomar dos veces directamente en secuencia.

La duración del tratamiento depende del tamaño del cálculo biliar, pero no suele ser inferior a tres o cuatro meses. El tratamiento no debe interrumpirse prematuramente; incluso si los síntomas han desaparecido. Solo una radiografía o una ecografía pueden mostrar que los cálculos biliares están completamente disueltos. Después de que se haya demostrado con la ayuda de un ecograma que los cálculos biliares han desaparecido por completo, el tratamiento aún debe continuarse durante tres o cuatro meses.

El uso de Ácido Ursodesoxicólico en el tratamiento de la colangitis biliar primaria y de los trastornos del hígado y del sistema biliar como consecuencia de la fibrosis quística se

mantendrá normalmente de forma continua, con el fin de continuar manteniendo el efecto protector del Ácido Ursodesoxicólico.

Población pediátrica

Niños con fibrosis quística de 6 a 18 años

Tratamiento de enfermedades hepatobiliares derivadas de la fibrosis quística: 20 mg/kg/día divididos en dos o tres tomas. Si es necesario, aumentar a 30 mg/kg/día. Esto corresponde a cuatro a diez comprimidos de 150 mg, dos a cinco comprimidos de 300 mg o dos a tres comprimidos de 450 mg, que se tomarán en una o dos tomas al día.

Forma de administración

Si el paciente tiene dificultad para tragar debido al tamaño del comprimido, este puede partirse por la ranura, si es necesario, de modo que la mitad del comprimido pueda tomarse dos veces seguidas.

Interacciones:

No se recomienda la administración de Ursacol concomitantemente con antiácidos que contengan aluminio, colestiramina, colestipol, antihiperlipidémicos, neomicina, estrógenos y progestinas

Los comprimidos de ácido ursodesoxicólico no deben utilizarse simultáneamente con colestiramina, colestipol o un antiácido a base de hidróxido de aluminio y/o esmectita (óxido de aluminio), ya que estos preparados se unen al ácido ursodesoxicólico en el intestino, inhibiendo así su absorción y eficacia. Si es necesario el uso de dicho medicamento, debe tomarse al menos 2 horas antes o después los principios activos mencionados.

El ácido ursodesoxicólico puede afectar la absorción intestinal de ciclosporina. En pacientes tratados con ciclosporina, se debe controlar su concentración sanguínea y ajustar la dosis si es necesario.

El ácido ursodesoxicólico puede reducir la absorción de ciprofloxacina, dapsona (antibióticos) y nitrendipina (antihipertensivo) en el intestino. Cuando uno de estos recursos se haya utilizado simultáneamente con los comprimidos de ácido ursodesoxicólico, su médico le supervisará atentamente.

El ácido ursodesoxicólico puede aumentar la absorción de ciclosporina en el intestino: si es necesario, se debe ajustar la dosificación guiada por la concentración de ciclosporina en la sangre.

El ácido ursodesoxicólico interacciona negativamente con los anticonceptivos orales, de manera que con el tratamiento se debe usar un método alternativo de anticoncepción que sea efectivo y seguro.

Es importante anotar que el ácido ursodesoxicólico puede interferir con las determinaciones de los niveles de transaminasas, especialmente de la alanina aminotransferasa sérica.

Los estrógenos, los anticonceptivos orales ("la píldora") y los agentes reductores del colesterol (como el clofibrato) pueden promover la formación de cálculos biliares y, por lo tanto, pueden contrarrestar el efecto del tratamiento de los cálculos biliares con comprimidos de ácido ursodesoxicólico. Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos. Esto también se aplica a los medicamentos obtenidos sin receta.

En un estudio clínico en voluntarios sanos, el uso concomitante de UDCA (500 mg/día) y rosuvastatina (20 mg/día) resultó en niveles plasmáticos ligeramente elevados de rosuvastatina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción, incluso con otras estatinas.

Se ha demostrado que el ácido ursodesoxicólico reduce la concentración plasmática máxima (C_{máx}) y el AUC del antagonista del calcio nitrendipino en voluntarios sanos. Se recomienda una estrecha monitorización de los resultados del uso concomitante de nitrendipino y ácido ursodesoxicólico. Podría ser necesario un aumento de la dosis de nitrendipino. También se ha descrito una interacción con una reducción del efecto terapéutico de la dapsona.

Estas observaciones, junto con los hallazgos in vitro, podrían indicar que el ácido ursodesoxicólico puede inducir las enzimas del citocromo P450 3A. Sin embargo, no se ha observado inducción en un estudio de interacción bien diseñado con budesonida, un sustrato conocido del citocromo P450 3A. Los estrógenos y los hipocolesterolemiantes, como el clofibrato, aumentan la secreción hepática de colesterol y, por lo tanto, pueden favorecer la litiasis biliar, lo cual es un efecto contrario al del ácido ursodesoxicólico, utilizado para la disolución de cálculos biliares.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se han notificado durante ensayos clínicos y se clasifican según la siguiente frecuencia:

Clasificación de sistemas de órganos	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Muy raro ($\geq 1/10000$), frecuencia desconocida (esto no se puede situar a parir de datos disponibles)
Trastornos cardíacos	Muy raro ($\geq 1/10000$), frecuencia desconocida (esto no se puede situar a parir de datos disponibles)
Trastornos vasculares	Muy raro ($\geq 1/10000$), frecuencia desconocida (esto no se puede situar a parir de datos disponibles)
Trastornos gastrointestinales	Raro ($< 1/10000$), náuseas, vómito, dispepsia, alteración del gusto, dolor biliar, dolor abdominal, constipación Muy raro ($< 1/10000$) diarrea
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Muy raro ($\geq 1/10000$), frecuencia desconocida (esto no se puede situar a parir de datos disponibles)
Trastornos renales y urinarios	Muy raro ($\geq 1/10000$), frecuencia desconocida (esto no se puede situar a parir de datos disponibles)
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Muy raro ($\geq 1/10000$), frecuencia desconocida (esto no se puede situar a parir de datos disponibles)

Trastornos gastrointestinales:

En estudios clínicos, fueron frecuentes los informes de heces pastosas o diarrea durante el tratamiento con ácido ursodesoxicólico.

En casos muy raros, se ha producido dolor abdominal superior derecho intenso durante el tratamiento de la colangitis biliar primaria.

Trastornos hepatobiliares:

Durante el tratamiento con ácido ursodesoxicólico, en casos muy raros puede producirse calcificación de los cálculos biliares.

Durante el tratamiento de la colangitis biliar primaria en estadios avanzados, se ha observado en casos muy raros descompensación de la cirrosis, que remitió parcialmente tras la interrupción del tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad:

En casos muy raros puede producirse urticaria.

Sobredosis

En caso de sobredosis, puede producirse diarrea. En general, es improbable que se presenten otros síntomas de sobredosis, ya que la absorción del ácido ursodesoxicólico disminuye al aumentar la dosis y, por lo tanto, se excreta una mayor cantidad en las heces. Si se produce diarrea, se debe reducir la dosis y, si la diarrea persiste, suspender el tratamiento. No se requieren medidas específicas y las consecuencias de la diarrea deben tratarse sintomáticamente, restableciendo el equilibrio hidroelectrolítico.

Información adicional o poblaciones especiales

El tratamiento a largo plazo con dosis altas (28-30 mg/kg/día) en pacientes con colangitis esclerosante primaria (uso fuera de indicación) se asoció con una mayor frecuencia de efectos adversos graves.

Condición de venta: Con fórmula médica.

Norma farmacológica: 8.1.12.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar la información farmacológica del producto al presente concepto.

3.1.13.5 N-ACETILCISTEINA

Expediente : 20228227
Radicado : 20221096402
Fecha : 25/05/2022
Fecha CR : 15/05/2024
Interesado : INVERSIONES COMERFAR S.A / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, conceptuar y unificar sobre la información farmacológica para el producto en mención.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que la presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo N-acetilcisteína, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:

Cada 5 mL de solución oral contiene 200 mg de N-acetilcisteína

Cada 100 mL de jarabe contiene 4 g de N-acetilcisteína

Cada 100 mL de jarabe contiene 2 g de N-acetilcisteína

FORMA FARMACÉUTICA:

Solución Oral

Jarabe

INDICACIONES:

Mucolítico

La N-Acetilcisteína está indicada junto con un esquema de hidratación a altas dosis como medida nefroprotectora, en pacientes que requieran el uso de medios de contraste intravenosa y se encuentra en riesgo de desarrollar nefropatía.

Coadyuvante en la intoxicación por acetaminofén.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
No administrar a niños menores de 2 años

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Los agentes mucolíticos pueden inducir obstrucción respiratoria en niños menores de 2 años. Debido a las características fisiológicas de las vías respiratorias en este grupo de edad, la capacidad de expectoración puede verse limitada. Por consiguiente, los agentes mucolíticos no se deben utilizar en niños menores de 2 años.

Se recomienda precaución en la utilización del producto en pacientes con úlcera péptica o antecedentes de úlcera péptica, en especial en caso de administración concomitante con otros medicamentos con efecto conocido de irritación de la mucosa gástrica. Si se observa la aparición de molestias gástricas, se debe reevaluar la situación clínica.

Se evaluará la administración del medicamento en pacientes asmáticos, con antecedentes de broncoespasmo o con otra insuficiencia respiratoria grave, ya que puede aumentar la obstrucción de las vías respiratorias o inducir broncoespasmo, especialmente si se administra por vía inhalatoria.

Si se produjera broncoespasmo se interrumpirá la administración de acetilcisteína y se instaurará el tratamiento adecuado.

La administración de acetilcisteína, principalmente al inicio del tratamiento, podría fluidificar la secreción bronquial y dar lugar a un aumento de la expectoración. Si el paciente no es capaz de expectorar de forma efectiva, debe llevarse a cabo un drenaje postural y broncoaspiración.

Acetilcisteína puede afectar el metabolismo histamínico de forma moderada, por consiguiente, se debe administrar con precaución en el tratamiento de larga duración en pacientes con intolerancia histamínica, puesto que se pueden producir síntomas de intolerancia (cefalea, rinitis vasomotora, prurito).

La eventual presencia de un leve olor sulfúreo no indica la alteración del preparado, sino que es propia del principio activo.

Si después de 5 días no se presenta mejoría o aparecen otros síntomas, se debe reevaluar la situación clínica.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:
Oral

DOSIFICACIÓN:
Adultos:

200 mg de acetilcisteína por toma, cada 8 horas, o bien 600 mg en una sola toma. No superar la dosis de 600 mg al día

Niños y adolescentes:

Los niños y adolescentes no pueden tomar este medicamento. Hay otras presentaciones más adecuadas para esta población

Forma de administración:

Administrar preferiblemente mañana, mediodía y noche, o en dosis única por la mañana, según la posología prescrita.

Las soluciones orales, se ingieren directamente una vez dosificadas. Se recomienda beber un vaso de agua o cualquier otro líquido después de cada dosis, y abundante cantidad de líquido durante el día.

Este medicamento se puede tomar con o sin comida. La toma concomitante del medicamento con comida no afecta a la eficacia del mismo.

Si el paciente no mejora o empeora después de 5 días de tratamiento, se debe evaluar la situación clínica.

Nefroprotector: 600 mg dos veces al día (1 dosis antes y 3 dosis después del procedimiento).

Coadyuvante en la intoxicación por acetaminofén:

Protocolo NAC oral

Bolo inicial: 140 mg/Kg

Continuación: 70 mg/Kg cada 4 horas por 17 dosis para un total de 36 horas.

Pasar lento por sonda y utilizar antieméticos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Los datos clínicos relativos al uso de acetilcisteína en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no han mostrado efectos directos o indirectos indicativos de toxicidad reproductiva.

Como medida de precaución es preferible evitar el uso de N-Acetilcisteína durante el embarazo.

Antes de utilizar el medicamento en el embarazo se debe realizar una valoración de los riesgos frente a los beneficios potenciales. Se recomienda la administración de acetilcisteína bajo supervisión médica durante el embarazo.

Lactancia:

Se desconoce si acetilcisteína o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

No se puede excluir un riesgo para el lactante.

Se deberá decidir entre interrumpir la lactancia o interrumpir o abstenerse del tratamiento con N-Acetilcisteína, tras considerar el beneficio de la lactancia para el lactante y el beneficio del tratamiento para la madre. Se recomienda su administración bajo supervisión médica durante la lactancia.

Fertilidad:

Se desconoce el potencial efecto de la acetilcisteína sobre la fertilidad. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales con respecto a la fertilidad en humanos a las dosis recomendadas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existe evidencia de efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

INTERACCIONES:

Antitusivos. Dado que los antitusivos provocan la inhibición del reflejo de la tos, no se recomienda la administración de acetilcisteína con estos fármacos o con sustancias inhibidoras de las secreciones bronquiales (anticolinérgicos, antihistamínicos), ya que se puede dificultar la eliminación de las secreciones.

Sales de metales. Debido a su posible efecto quelante, debe tenerse en cuenta que la acetilcisteína puede reducir la biodisponibilidad de las sales de algunos metales como el oro, calcio, hierro. En este caso se recomienda espaciar las tomas al menos 2 horas.

No se recomienda la disolución de formulaciones de acetilcisteína de forma concomitante con otros medicamentos.

Antibióticos. Si se administra acetilcisteína junto con antibióticos como amfotericina B, ampicilina sódica, cefalosporinas, lactobionato de eritromicina o algunas tetraciclinas, pueden ser físicamente incompatibles o incluso pueden resultar inactivados los antibióticos. En estos casos, se recomienda separar las tomas al menos un intervalo de 2 horas. Esto no se refiere a loracarbef.

Se ha demostrado que la administración simultánea de nitroglicerina y acetilcisteína produce una hipotensión significativa e incremento de la dilatación de la arteria temporal. Si es necesario la terapia conjunta de nitroglicerina y acetilcisteína, los pacientes deben ser controlados por la aparición de hipotensión, que puede ser grave, y advertir a los pacientes sobre la posibilidad de cefaleas.

El uso concomitante de acetilcisteína y carbamazepina puede dar lugar a niveles subterapéuticos de carbamazepina.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Interferencias con pruebas analíticas

La acetilcisteína puede interferir con el método de valoración colorimétrica para la determinación de salicilatos.

La acetilcisteína puede interferir con el ensayo de cetonas en orina

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas más frecuentes asociadas con la administración oral de acetilcisteína son de naturaleza gastrointestinal. Con menor frecuencia se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluido shock anafiláctico, reacciones anafilácticas/anafilactoides, broncoespasmo, angioedema, erupción cutánea y prurito.

La siguiente tabla expone las reacciones adversas según clasificación de órganos del sistema y frecuencia.

Las categorías de frecuencia que se exponen se definen según la siguiente convención:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)
- Muy raras ($\geq 1/10000$)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

En la siguiente tabla las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos sistema	Reacciones adversas			
	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad		Shock anafiláctico, reacción anafiláctica/anafilactoide	

Clasificación de órganos y sistemas	Reacciones adversas			Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$)	Muy raras ($<1/10.000$)	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Somnolencia		
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus			
Trastornos cardíacos	Taquicardia			
Trastornos vasculares			Hemorragia	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo, disnea		
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, diarrea, estomatitis, dolor abdominal, náuseas	Dispepsia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria, erupción cutánea, angioedema, prurito			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia			Edema facial
Exploraciones complementarias	Hipotensión			

En casos muy raros, se ha descrito la aparición de reacciones cutáneas graves tales como síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de Lyell en conexión temporal con la administración de acetilcisteína. En la mayoría de los casos se pudo identificar también al menos otro fármaco sospechoso de desencadenar el síndrome mucocutáneo.

En caso de producirse cualquier alteración en la piel o membranas mucosas, debe interrumpirse inmediatamente la administración de acetilcisteína y solicitar asistencia médica.

Varios estudios han confirmado una reducción en la agregación plaquetaria en presencia de acetilcisteína, aunque aún no está confirmada la significación clínica de dicho efecto.

CONDICION DE VENTA: Venta sin fórmula médica

NORMA FARMACOLÓGICA: 16.5.0.0.N10

Adicionalmente, se aclara que, se incluye en norma farmacológica 16.5.0.0.N10 el principio activo N-acetilcisteína, con forma farmacéutica Solución Oral 200 mg/5mL, de la siguiente manera:

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACION
R05CB01	N-ACETILCISTEÍNA	SOLUCIÓN ORAL	200 mg / 5 mL

3.1.13.6 TIOTEPA

Expediente : 20190566
20190571
Radicado : 20231169352 / 20241266275
20231169364 / 20241260668
Fecha : 27/06/2023
Interesado : ADIENNE S.A.

Solicitud: el Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos, conceptuar sobre la información farmacológica del principio activo tiotepa de 15 y 100 mg. Así mismo, solicita corrección de la forma farmacéutica en la norma farmacológica para el activo de tiotepa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que la presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo tiotepa en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada vial contiene tiotepa 15 mg. Tras su reconstitución con 1,5 mL de agua para preparaciones inyectables, cada mililitro de solución contiene 10 mg de tiotepa (10 mg/mL)

Cada vial contiene tiotepa 100 mg. Tras su reconstitución con 10 mL de agua para preparaciones inyectables, cada mL de solución contiene 10 mg de tiotepa (10 mg/mL)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones:

Tiotepa está indicado, en combinación con otros medicamentos quimioterápicos:

- Con o sin radiación corporal total (RCT), como tratamiento de acondicionamiento antes de un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alogénico o autólogo en pacientes adultos y pediátricos con enfermedades hematológicas.

- Cuando la quimioterapia en dosis altas con soporte de TCMH está indicada para el tratamiento de tumores sólidos en pacientes adultos y pediátricos

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo.

Embarazo y lactancia.

Uso simultáneo con la vacuna contra la fiebre amarilla y con vacunas de virus vivos y bacterianas.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con tiotepa a la dosis y con la pauta terapéutica recomendadas ocasiona una profunda mielodepresión en todos los pacientes. Pueden presentar granulocitopenia grave, trombocitopenia, anemia o cualquier combinación de las mismas. Durante el tratamiento y hasta la recuperación del paciente, se tienen que realizar hemogramas completos frecuentes, que incluyan recuentos diferenciales de leucocitos y de plaquetas. Cuando esté clínicamente indicado, debe utilizarse soporte de plaquetas y hematíes, así como factores de crecimiento como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Se recomienda realizar recuentos diarios de leucocitos y plaquetas durante el tratamiento con tiotepa y después del trasplante durante al menos 30 días.

Debe considerarse el uso profiláctico o empírico de antiinfecciosos (bacterianos, fúngicos, víricos) para la prevención y el tratamiento de las infecciones durante el período de neutropenia.

La tiotepa no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que la tiotepa se metaboliza principalmente en el hígado, se aconseja administrarla con precaución a pacientes con insuficiencia hepática preexistente, sobre todo si es grave. Durante el tratamiento de estos pacientes, se recomienda vigilar periódicamente las transaminasas séricas, la fosfatasa alcalina y la bilirrubina después del trasplante, para la detección precoz de hepatotoxicidad.

Los pacientes que hayan recibido radioterapia previa, tres o más ciclos de quimioterapia o un trasplante previo de células madre pueden presentar un mayor riesgo de enfermedad venooclusiva hepática.

Se aconseja precaución en pacientes con antecedentes de cardiopatía, así como la vigilancia periódica de la función cardíaca en pacientes tratados con tiotepa.

Se aconseja precaución en pacientes con antecedentes de enfermedades renales y debe considerarse la vigilancia periódica de la función renal durante el tratamiento con tiotepa.

La tiotepa puede causar una toxicidad pulmonar que se suma a los efectos provocados por otros compuestos citotóxicos (busulfán, fludarabina y ciclofosfamida).

En pacientes con antecedentes de irradiación cerebral o craneoespinal puede aumentar el riesgo de reacciones tóxicas graves (por ejemplo, encefalopatía).

Debe explicarse al paciente el aumento del riesgo de neoplasia maligna secundaria con tiotepa, un conocido carcinógeno en el ser humano.

No se aconseja el uso concomitante con vacunas de virus vivos atenuados (excepto vacuna contra la fiebre amarilla), fenitoína o fosfenitoína.

No se aconseja la administración simultánea de tiotepa y ciclofosfamida cuando ambos medicamentos formen parte del mismo tratamiento de acondicionamiento. Debe administrarse una vez finalizada la perfusión de ciclofosfamida.

Durante el uso concomitante de tiotepa e inhibidores de la CYP2B6 o CYP3A4, los pacientes deben someterse a una estrecha vigilancia clínica.

Al igual que la mayoría de los compuestos alquilantes, la tiotepa puede alterar la fertilidad masculina o femenina. Los pacientes varones deben recurrir a la crioconservación de esperma antes de iniciar el tratamiento y no engendrar ningún hijo mientras reciban tratamiento y durante el año siguiente a la finalización del mismo.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Contracepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y someterse a una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento. Los pacientes varones no deben engendrar ningún hijo mientras reciban tratamiento y durante el año siguiente a la finalización del mismo.

Embarazo

No existen datos sobre el uso de tiotepa durante el embarazo. En los estudios preclínicos se ha demostrado que la tiotepa, como la mayoría de los compuestos alquilantes, causa letalidad embrionofetal y teratogenicidad. Por consiguiente, la tiotepa está contraindicada durante el embarazo.

Lactancia

No se sabe si la tiotepa se excreta en la leche materna. Debido a sus propiedades farmacológicas y a su posible toxicidad para los recién nacidos/niños lactantes, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con tiotepa.

Fertilidad

Al igual que la mayoría de los compuestos alquilantes, la tiotepa puede afectar a la fertilidad masculina o femenina.

Los pacientes varones deben recurrir a la crioconservación de espermatozoides antes de iniciar el tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tiotepa tiene una alta influencia en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Es probable que algunas reacciones adversas de la tiotepa, como mareo, dolor de cabeza y visión borrosa, afecten a estas funciones.

Dosificación y grupo etario:

La administración de Tiotepa debe ser supervisada por un médico con experiencia en tratamientos de acondicionamiento antes de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Posología

Tiotepa se administra en dosis diferentes, en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, en pacientes con enfermedades hematológicas o tumores sólidos antes de un TCMH.

La posología recomendada de Tiotepa en pacientes adultos y pediátricos depende del tipo de TCMH (autólogo o alogénico) y la enfermedad.

Adultos

TCMH AUTÓLOGO

Enfermedades hematológicas

La dosis recomendada en las enfermedades hematológicas varía entre 125 mg/m²/día (3,38 mg/kg/día) y 300 mg/m²/día (8,10 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 a 4 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 900 mg/m² (24,32 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

LINFOMA

La dosis recomendada varía entre 125 mg/m²/día (3,38 mg/kg/día) y 300 mg/m²/día (8,10 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 a 4 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 900 mg/m² (24,32 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

LINFOMA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

La dosis recomendada es de 185 mg/m²/día (5 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 días consecutivos antes de un TCMH autólogo, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 370 mg/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

MIELOMA MÚLTIPLE

La dosis recomendada varía entre 150 mg/m²/día (4,05 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (6,76 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 3 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

Tumores sólidos

La dosis recomendada en los tumores sólidos varía entre 120 mg/m²/día (3,24 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (6,76 mg/kg/día) dividida en una o dos perfusiones diarias, administradas durante 2 a 5 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 800 mg/m² (21,62 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

CÁNCER DE MAMA

La dosis recomendada varía entre 120 mg/m²/día (3,24 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (6,76 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 3 a 5 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 800 mg/m² (21,62 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TUMORES DEL SNC

La dosis recomendada varía entre 125 mg/m²/día (3,38 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (6,76 mg/kg/día) dividida en una o dos perfusiones diarias, administradas durante 3 ó 4 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 750mg/m² (20,27 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

CÁNCER DE OVARIO

La dosis recomendada es de 250 mg/m²/día (6,76 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 días consecutivos antes de un TCMH autólogo, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 500 mg/m² (13,51 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES

La dosis recomendada varía entre 150 mg/m²/día (4,05 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (6,76 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 3 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos

quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 750 mg/m² (20,27 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TCMH ALOGÉNICO

Enfermedades hematológicas

La dosis recomendada en las enfermedades hematológicas varía entre 185 mg/m²/día (5 mg/kg/día) y 481 mg/m²/día (13 mg/kg/día) dividida en una o dos perfusiones diarias, administradas durante 1 a 3 días consecutivos antes de un TCMH alogénico dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 555 mg/m² (15 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

LINFOMA

La dosis recomendada es de 370 mg/m²/día (10 mg/kg/día) dividida en dos perfusiones diarias antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 370 mg/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

MIELOMA MÚLTIPLE

La dosis recomendada es de 185 mg/m²/día (5 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 185 mg/m² (5 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

LEUCEMIA

La dosis recomendada varía entre 185 mg/m²/día (5 mg/kg/día) y 481 mg/m²/día (13 mg/kg/día) dividida en una o dos perfusiones diarias, administradas durante 1 o 2 días consecutivos antes de un TCMH alogénico dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 555 mg/m² (15 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TALASEMIA

La dosis recomendada es de 370 mg/m²/día (10 mg/kg/día) dividida en dos perfusiones diarias, administradas antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 370 mg/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

Población pediátrica

TCMH AUTÓLOGO

Tumores sólidos

La dosis recomendada en los tumores sólidos varía entre 150 mg/m²/día (6 mg/kg/día) y 350 mg/m²/día (14 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 a 3 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 1050 mg/m² (42 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TUMORES DEL SNC

La dosis recomendada varía entre 250 mg/m²/día (10 mg/kg/día) y 350 mg/m²/día (14 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 3 días consecutivos antes de un TCMH autólogo dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 1050 mg/m² (42 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TCMH ALOGÉNICO Enfermedades hematológicas

La dosis recomendada en las enfermedades hematológicas varía entre 125 mg/m²/día (5 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (10 mg/kg/día) dividida en una o dos perfusiones diarias, administradas durante 1 a 3 días consecutivos antes de un TCMH alogénico dependiendo de la combinación con otros medicamentos quimioterápicos, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 375 mg/m² (15 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

LEUCEMIA

La dosis recomendada es de 250 mg/m²/día (10 mg/kg/día) dividida en dos perfusiones diarias, administradas antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

TALASEMIA

La dosis recomendada varía entre 200 mg/m²/día (8 mg/kg/día) y 250 mg/m²/día (10 mg/kg/día) dividida en dos perfusiones diarias, administradas antes de un TCMH alogénico sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

CITOPENIA REFRACTARIA

La dosis recomendada es de 125 mg/m²/día (5 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 3 días consecutivos antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 375 mg/m² (15 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

ENFERMEDADES GENÉTICAS

La dosis recomendada es de 125 mg/m²/día (5 mg/kg/día) mediante una sola perfusión diaria, administrada durante 2 días consecutivos antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

ANEMIA FALCIFORME

La dosis recomendada es de 250 mg/m²/día (10 mg/kg/día) dividida en dos perfusiones diarias, administradas antes de un TCMH alogénico, sin sobrepasar la dosis total acumulada máxima de 250 mg/m² (10 mg/kg), durante todo el tratamiento de acondicionamiento.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal. Dado que la tiotepa y sus metabolitos se excretan muy poco en la orina, no se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No obstante, se aconseja precaución.

Insuficiencia hepática

La tiotepa no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. Como la tiotepa se metaboliza principalmente en el hígado, se aconseja administrarla con precaución a pacientes con insuficiencia hepática preexistente, sobre todo si es grave. No se recomienda modificar la dosis en los pacientes con alteraciones transitorias de los parámetros hepáticos.

Pacientes de edad avanzada

La administración de tiotepa no se ha estudiado específicamente en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, en los ensayos clínicos realizados, una proporción de pacientes mayores de 65 años recibió la misma dosis acumulada que los demás pacientes. No se consideró necesario ningún ajuste de la dosis.

Forma de administración

Tiotepa debe ser administrada por un profesional sanitario con experiencia, mediante perfusión intravenosa de 2 a 4 horas de duración a través de un catéter venoso central.

Cada vial tiene que reconstituirse con 1,5 ml (tiotepa 15 mg) o 10 ml (tiotepa 100 mg) de agua estéril para preparaciones inyectables. El volumen total de viales reconstituídos para administrarse debe diluirse después con 500 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) antes de su administración (1 000 ml si la dosis es superior a 500 mg). En los niños, si la dosis es inferior a 250 mg, puede utilizarse un volumen adecuado de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) para obtener una concentración final de tiotepa de entre 0,5 y 1 mg/ml.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y posterior dilución del medicamento antes de la administración.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento
Pueden producirse reacciones tóxicas asociadas a la exposición accidental a tiotepa.

Por consiguiente, se recomienda el uso de guantes durante la preparación de la solución para perfusión. Si la solución de tiotepa entra en contacto accidentalmente con la piel, esta deberá lavarse bien con agua y jabón inmediatamente. Si la solución de tiotepa entra en contacto accidentalmente con las mucosas, estas deberán lavarse bien con agua.

Interacciones:

Interacciones específicas con tiotepa

No debe administrarse una vacuna de virus vivos o bacteriana a los pacientes que estén recibiendo un fármaco quimioterápico inmunosupresor y hasta que hayan transcurrido al menos 3 meses desde la interrupción del tratamiento y la vacunación.

La tiotepa parece metabolizarse a través de CYP2B6 y CYP3A4. La administración conjunta de inhibidores de CYP2B6 (como clopidogrel y ticlopidina) o CYP3A4 (como antimicóticos azólicos, macrólidos como eritromicina, claritromicina, telitromicina e inhibidores de la proteasa) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de tiotepa y reducir la concentración del metabolito activo TEPA. La administración concomitante de inductores del citocromo P450 (como rifampicina, carbamazepina o fenobarbital) puede acelerar el metabolismo de la tiotepa y aumentar las concentraciones plasmáticas del metabolito activo. Por consiguiente, durante el uso concomitante de tiotepa y estos medicamentos, los pacientes deben someterse a una estrecha vigilancia médica.

La tiotepa es un inhibidor débil de la CYP2B6 y, por tanto, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas por CYP2B6, como ifosfamida, tamoxifeno, bupropión, efavirenz y ciclofosfamida. CYP2B6 cataliza la conversión metabólica de ciclofosfamida a su forma activa 4-hidroxíciclofosfamida (4-OHCP) y, por tanto, la administración simultánea de tiotepa puede ocasionar un descenso de las concentraciones de la forma activa 4-OHCP. Así pues, los pacientes que reciban tratamiento simultáneo con tiotepa y estos medicamentos deben someterse a vigilancia médica.

Contraindicación de uso concomitante

Vacuna contra la fiebre amarilla: riesgo de enfermedad generalizada mortal inducida por la vacuna.

En general, no debe administrarse una vacuna de virus vivos o bacteriana a pacientes que estén recibiendo un fármaco quimioterápico inmunosupresor hasta que hayan transcurrido al menos 3 meses desde la interrupción del tratamiento y la vacunación.

No se recomienda el uso concomitante con Vacunas de virus vivos atenuados (excepto fiebre amarilla): riesgo de enfermedad sistémica potencialmente mortal. Este riesgo aumenta en pacientes que ya están inmunodeprimidos por la enfermedad subyacente.

En su lugar, y siempre que sea posible, debe usarse una vacuna de virus inactivados (poliomielitis).

Fenitoína: riesgo de exacerbación de convulsiones como consecuencia de la disminución de la absorción digestiva de fenitoína por efecto del medicamento citotóxico o riesgo de aumento de la toxicidad y pérdida de eficacia del medicamento citotóxico debido al aumento del metabolismo hepático por efecto de la fenitoína.

Uso concomitante que debe tenerse en cuenta

Ciclosporina, tacrolimus: inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.

Los quimioterápicos alquilantes, entre ellos la tiotepa, inhiben la pseudocolinesterasa plasmática entre un 35% y un 70%. La acción de la succinilcolina puede prolongarse de 5 a 15 minutos.

No se aconseja la administración simultánea de tiotepa y ciclofosfamida cuando ambos medicamentos formen parte del mismo tratamiento de acondicionamiento. Tiotepa debe administrarse una vez finalizada cualquier perfusión de ciclofosfamida.

El uso concomitante de tiotepa y otros mielodepresores o mielotóxicos (como ciclofosfamida, melfalán, busulfán, fludarabina, treosulfano) puede potenciar el riesgo de reacciones adversas hematológicas por solapamiento de los perfiles de toxicidad de estos medicamentos.

Interacción común a todos los citotóxicos

El aumento del riesgo trombótico en presencia de neoplasia maligna hace con frecuencia necesario el uso de tratamiento anticoagulante. La gran variabilidad intraindividual en el estado de coagulación durante el proceso canceroso y la posible interacción entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia anticancerosa hacen necesario, cuando se decide tratar al paciente con anticoagulantes orales, aumentar la frecuencia de los controles del CIN (cociente internacional normalizado).

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de la tiotepa se ha evaluado con una revisión de los acontecimientos adversos notificados en los datos publicados de ensayos clínicos. En esos estudios, un total de 6 588 pacientes adultos y 902 pacientes pediátricos recibieron tiotepa como tratamiento de acondicionamiento antes de recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Los efectos tóxicos para los sistemas hematológico, hepático y respiratorio se consideraron consecuencias esperadas del tratamiento de acondicionamiento y el proceso de trasplante. Entre esos efectos están las infecciones y la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) que, a pesar de no estar directamente relacionadas, fueron las principales causas de morbilidad y mortalidad, especialmente en el TCMH alogénico.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los diferentes tratamientos de acondicionamiento, entre ellos la tiotepa, son: infecciones, citopenia, EICH agudos y EICH crónicos, trastornos digestivos, cistitis hemorrágica e inflamación de las mucosas.

Leucoencefalopatía

Se han observado casos de leucoencefalopatía tras el tratamiento con tiotepa en pacientes adultos y pediátricos con múltiples quimioterapias previas, incluyendo metotrexato y radioterapia. Algunos casos tuvieron un desenlace mortal.

Tabla de reacciones adversas

Adultos

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa y notificadas en pacientes adultos en más de un caso aislado, se indican en la siguiente tabla, clasificadas por sistemas y órganos y por frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: 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 ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Mayor propensión a las infecciones Septicemia		Síndrome del choque tóxico	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)		Tratamiento relacionado con una segunda neoplasia maligna		

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia Trombocitopenia Neutropenia febril Anemia Pancitopenia Granulocitopenia			
Trastornos del sistema inmunológico	Enfermedad aguda del injerto contra el huésped Enfermedad crónica del injerto contra el huésped	Hipersensibilidad		
Trastornos endocrinos		Hipopituitarismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Disminución del apetito Hiperglucemia			
Trastornos psiquiátricos	Estado de confusión Cambios en el estado mental	Ansiedad	Delirio Nerviosismo Alucinaciones Agitación	
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Cefalea Visión borrosa Encefalopatía Convulsiones Parestesia	Aneurisma intracraneal Trastorno extrapiramidal Trastorno cognitivo Hemorragia cerebral		Leucoencefalopatía
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Catarata		
Trastornos del oído y del laberinto	Deterioro de la audición Ototoxicidad Acúfenos			
Trastornos cardíacos	Arritmia	Taquicardia Insuficiencia cardíaca	Miocardopatía Miocarditis	
Trastornos vasculares	Linfedema Hipertensión	Hemorragia Embolia		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Síndrome de neumonía idiopática Epistaxis	Edema pulmonar Tos Neumonitis	Hipoxia	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Estomatitis Esofagitis Vómitos Diarrea Dispepsia Dolor abdominal Enteritis Colitis	Estreñimiento Perforación digestiva Íleo	Úlcera digestiva	
Trastornos hepatobiliares	Enfermedad veno-oclusiva hepática			

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
	Hepatomegalia Ictericia			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema Prurito Alopecia	Eritema	Trastorno de la pigmentación Psoriasis eritrodérmica	Reacciones cutáneas tóxicas graves, incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda Mialgia Artralgia			
Trastornos renales y urinarios	Cistitis hemorrágica	Disuria Oliguria Insuficiencia renal Cistitis Hematuria		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Azoospermia Amenorrea Hemorragia vaginal	Síntomas menopáusicos Infertilidad femenina Infertilidad masculina		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia Astenia Escalofríos Edema generalizado Inflamación en el punto de inyección Dolor en el punto de inyección Inflamación de las mucosas	Fallo multiorgánico Dolor		
Exploraciones complementarias	Aumento de peso Elevación de la bilirrubina en sangre Transaminasas elevadas Aumento de la amilasa en sangre	Elevación de la creatinina en sangre Elevación de la urea en sangre Elevación de las gamma-glutamilttransferasas Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre Aumento de la aspartato-amino-transferasa		

Población pediátrica

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con los tratamientos de acondicionamiento que contienen tiotepa y notificadas en pacientes pediátricos en más de un caso aislado, se indican en la siguiente tabla clasificadas por sistemas y órganos y por frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: 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 ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Mayor propensión a las infecciones Septicemia	Púrpura trombocitopénica	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)		Tratamiento relacionado con una segunda neoplasia maligna	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Neutropenia febril Anemia Pancitopenia Granulocitopenia		
Trastornos del sistema inmunológico	Enfermedad aguda del injerto contra el huésped Enfermedad crónica del injerto contra el huésped		
Trastornos endocrinos	Hipopituitarismo Hipogonadismo Hipotiroidismo		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia Hiperglucemia		
Trastornos psiquiátricos	Cambios en el estado mental	Trastorno mental debido al estado general del paciente	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Encefalopatía Convulsiones Hemorragia cerebral Déficit de memoria Paresia	Ataxia	Leucoencefalopatía
Trastornos del oído y del laberinto	Deterioro de la audición		
Trastornos cardíacos	Parada cardíaca	Insuficiencia cardiovascular Insuficiencia cardíaca	
Trastornos vasculares	Hemorragia	Hipertensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumonitis	Síndrome de neumonía idiopática	Hipertensión arterial pulmonar

Clasificación de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida
		Hemorragia pulmonar Edema pulmonar Epistaxis Hipoxia Parada respiratoria	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Estomatitis Vómitos Diarrea Dolor abdominal	Enteritis Obstrucción intestinal	
Trastornos hepatobiliares	Enfermedad veno-oclusiva hepática	Insuficiencia hepática	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema Eritema Descamación Trastorno de la pigmentación		Reacciones cutáneas tóxicas graves, incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Retraso del crecimiento		
Trastornos renales y urinarios	Trastornos de la vejiga	Insuficiencia renal Cistitis hemorrágica	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia Inflamación de las mucosas Dolor Fallo multiorgánico		
Exploraciones complementarias	Elevación de la bilirrubina en sangre Transaminasas elevadas Elevación de la creatinina en sangre Aumento de la aspartato-amino-transferasa Aumento de la alanina aminotransferasa	Elevación de la urea en sangre Valores anormales de electrolitos en sangre Aumento del cociente de tiempos de protrombina	

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, repórtelo a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este documento. También puede comunicarlos directamente a través de los números de contacto de Stendhal Colombia S.A.S o al correo farmacovigilancia@stendhalpharma.com que encuentra en este documento o a través de la red nacional de farmacovigilancia del INVIMA. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Sobredosis

No hay ninguna experiencia de sobredosis de tiotepa. Las reacciones adversas más importantes que se prevén en caso de sobredosis son la mieloablación y la pancitopenia. No existe ningún antídoto conocido para la tiotepa.

Cuando esté clínicamente indicado, se debe vigilar estrechamente la situación hematológica y adoptar medidas de apoyo enérgicas.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar Información para Prescribir Versión: 1, Fecha de revisión: 14 Agosto de 2024 e Inserto 20-agosto-24 allegados mediante radicado No. 20241266275 y 20241260668 y aprueba el cambio en norma farmacológica de la forma farmacéutica a Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10.

3.1.13.7 ÓXIDO NITROSO MEDICINAL

Expediente : 20006593
Radicado : 20231223526
Fecha : 22/08/2023
Interesado : Gases Industriales de Colombia - Cryogas S.A

Solicitud: el Grupo de Apoyo a Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos, conceptuar sobre la información farmacológica del principio activo Óxido Nitroso medicinal con forma farmacéutica Gas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que la presente unificación aplica para los productos con los principios activos óxido nitroso medicinal en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración: Cada 100 mL contienen óxido nitroso medicinal 99 %

Forma farmacéutica: Gas

Indicaciones:

Coadyuvante de la anestesia general, en asociación con otros agentes de anestesia administrados por vía intravenosa o por inhalación. Coadyuvante de la analgesia en el quirófano o en la sala de parto. El óxido nitroso medicinal está indicado en todos los grupos de edad.

Contraindicaciones:

Timpanoplastia, pacientes con bulas enfisematosas o quistes de pulmón, gangrena gaseosa, embolia gaseosa u obstrucción intestinal.

Durante la inhalación de óxido nitroso, las burbujas de gas (embolia de gas) y gases alojados en cavidades del cuerpo pueden expandirse debido a un aumento de la difusión del óxido nitroso. Consecuentemente, el uso de óxido nitroso está contraindicado en:

- Pacientes que presentan síntomas de neumotorax, pneumopericardio, enfisema globuloso severo, embolia gaseosa, o trauma severo de cabeza.
- Tras una actividad reciente de buceo (riesgo de mareo por descompresión).
- Después de un bypass cardiopulmonar con máquina cardio-pulmonar.
- En pacientes que han recibido recientemente una inyección de gas intraocular (ej: SF6, C3F8) hasta asegurarse que el gas inyectado se ha reabsorbido completamente, debido al riesgo de una expansión mayor de las burbujas del gas que pueden conducir a una ceguera.
- En pacientes con una distensión gaseosa abdominal.

El óxido nitroso está también contraindicado:

- En pacientes con insuficiencia cardíaca severa (e,j, después de cirugía cardíaca), dado que el efecto miocardio-depresivo ligero podría causar un mayor deterioro de la función cardíaca.
- En pacientes que presentan signos persistentes de confusión, función cognitiva alterada u otros signos que pudieran estar relacionados con un aumento de la presión intra-craneal, dado que el óxido nítrico podría incrementar la presión intra-craneal.
- En pacientes que presentan consciencia y/o cooperabilidad disminuida, cuando se utiliza en analgesia, debido al riesgo de pérdida de los reflejos protectores.
- En pacientes que presentan deficiencia de ácido fólico o vitamina B12 o alteración genética de este sistema.

Precauciones y advertencias:

Como muchos gases, el N2O no puede ser usado en caso de embolismo, neumotórax o cualquier otra patología que implique la acumulación de gas en cavidades o tejidos del organismo. Aunque no se han descrito problemas en pacientes los estudios en ratas indican que el Óxido Nitroso produce muerte fetal, retraso en el crecimiento y malformaciones óseas.

Sin embargo, se ha encontrado en 8 estudios epidemiológicos que no hay incremento en la incidencia en malformaciones fetales en ratas y no hay casos reportados en seres humanos. Adicional no hay una absoluta contraindicación para su uso en las primeras 16 semanas de embarazo (ver estudios anexos).

El óxido Nitroso puede aumentar la presión del líquido cefalorraquídeo. En ausencia de hepatotoxicidad se puede producir anomalías en la función hepática, según se desprende de los ligeros aumentos transitorios de la concentración sérica de transaminasas, de lactatodeshidrogenasa y de la retención de la sulfobroftaleína.

Los efectos del óxido nitroso sobre el sistema cardiovascular son inapreciables en pacientes sanos con buena función cardiovascular. Se ha observado que el óxido nitroso posee un ligero efecto depresor sobre la contractilidad del músculo cardíaco, pero este efecto es compensado por un ligero aumento en la estimulación simpática del corazón, lo que normalmente hace que no se aprecie ningún efecto significativo en la circulación. Sin embargo, debido al potencial efecto depresivo del miocardio, el óxido nitroso debe usarse con precaución en pacientes con disfunción cardíaca ligera a moderada y está contraindicado en pacientes con disfunción cardíaca severa o insuficiencia cardíaca pronunciada.

Cuando se emplea óxido nitroso como agente único para el tratamiento del dolor a altas concentraciones (>50%) podría dar lugar a una pérdida de los reflejos laríngeos y reducir la consciencia. A concentraciones mayores de 60-70% a menudo provoca inconsciencia y aumenta el riesgo de disminución de los reflejos laríngeos.

El óxido nitroso debe administrarse solamente donde pueda ser administrado oxígeno de forma suplementaria y en la presencia de personal entrenado en procesos de reanimación/emergencias.

El óxido nitroso podría difundir dentro de los espacios ocupados por aire. El óxido nitroso podría por tanto aumentar la presión del oído medio, así como la presión en otras áreas donde acceda el gas. La administración de óxido nitroso, podría también aumentar la presión en las sondas con globo (catéter con balón) de intubación intracraneal.

El óxido nitroso no se debe utilizar durante cirugía con láser en las vías respiratorias debido al riesgo relativo de fuego explosivo.

Después de anestesia general consistente en un alto porcentaje de óxido nitroso, el riesgo de hipoxemia (hipoxemia por difusión) es un problema clínico bien conocido dependiente no solo de la composición del gas alveolar sino también de las respuestas comprometidas a la hipoxia, hipercapnia e hipoventilación. Después de anestesia general se recomienda oxígeno suplementario y monitorización de la saturación de oxígeno con pulsioximetría.

Exposición ocupacional, contaminación del aire ambiental circundante

Se deben tomar las precauciones necesarias para mantener las concentraciones de óxido nitroso tan bajas como sea posible en el ambiente de trabajo y conforme a la normativa local aplicable.

Por el momento, no ha sido posible documentar una relación causal clara entre la exposición a trazas de óxido nitroso y posibles efectos negativos de salud. El riesgo de alteración de la fertilidad que ha sido notificado en el personal sanitario durante la exposición crónica y en estancias no ventiladas adecuadamente, no puede ser totalmente descartado.

Las estancias donde se utilice frecuentemente el óxido nitroso deben disponer de una ventilación adecuada o de sistemas de ventilación que permitan mantener la concentración de óxido nitroso en el aire ambiental por debajo de los límites establecidos por la normativa local, límite de exposición ocupacional (OEL), normalmente evaluado por la media ponderada en el tiempo (TWA).

Abuso y riesgo de adicción

La administración o la exposición repetida al óxido nitroso pueden provocar adicción. Se debe tener precaución en los pacientes con antecedentes conocidos de abuso de sustancias o en los profesionales sanitarios con exposición laboral al óxido nitroso.

Las reacciones adversas descritas proceden de la literatura científica médica publicada y de la vigilancia de seguridad post comercialización. Debido a los efectos del óxido nitroso sobre la vitamina B12, se ha notificado anemia megaloblástica y leucopenia tras exposiciones prolongadas o repetidas de óxido nitroso. Se ha notificado trastornos neurológicos como mielopatía o polineuropatía después de una exposición excepcionalmente alta y frecuente. En casos de deficiencia confirmada de vitamina B12 o sospecha de deficiencia de vitamina B12, o cuando se presenten síntomas relacionados con una metionina sintetasa afectada se deberá administrar una terapia de sustitución de la vitamina B con el objetivo de minimizar el riesgo de signos/síntomas asociados con una inhibición de la metionina sintetasa, tales como leucopenia, anemia megaloblástica, mielopatía y polineuropatía. En pacientes que muestren signos de deficiencia de vitamina B12/folato se deberá considerar el uso de otras terapias analgésicas.

La evaluación hematológica debe incluir la detección de alteraciones megaloblásticas en los eritrocitos y de hipersegmentación de neutrófilos. Se puede producir toxicidad neurológica en ausencia de anemia o macrocitosis y cuando los niveles de vitamina B12 están en el rango normal. Se ha observado toxicidad neurológica en pacientes con déficit subclínico de vitamina B12 no diagnosticado tras una única exposición al óxido nitroso durante la anestesia.

El óxido nitroso interfiere con el metabolismo del ácido fólico/vitamina B12. El óxido nitroso debe por tanto ser usado con precaución en pacientes con riesgo de deficiencia de ácido fólico o vitamina B12, ej. aquellos con ingesta o absorción insuficiente de vitamina B12/ácido fólico o alteraciones genéticas en este sistema, y en pacientes

inmunocomprometidos. Deberá considerarse la posibilidad de una terapia de sustitución o reemplazamiento de ácido fólico/vitamina B12.

Población pediátrica

Las precauciones y advertencias especiales de uso en la población pediátrica son las mismas que la población adulta.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Aunque no se han descrito problemas en pacientes los estudios en ratas indican que el Óxido Nitroso produce muerte fetal, retraso en el crecimiento y malformaciones óseas.

Sin embargo, se ha encontrado en 8 estudios epidemiológicos que no hay incremento en la incidencia en malformaciones fetales en ratas y no hay casos reportados en seres humanos. Adicional no hay una absoluta contraindicación para su uso en las primeras 16 semanas de embarazo.

Embarazo

Una gran cantidad de casos de mujeres embarazadas expuestas a la administración única de óxido nitroso durante el primer trimestre (más de 1000 casos de exposición) indican que no existe toxicidad relacionada con malformaciones. Más aún, ninguna toxicidad fetal ni neonatal ha sido específicamente asociada con la exposición de óxido nitroso durante el embarazo. Por lo tanto, el óxido nitroso puede usarse durante el embarazo en caso de necesidad clínica. Cuando el óxido nitroso se utiliza en momentos cercanos al parto, los recién nacidos deben ser supervisados por posibles efectos adversos.

No se ha observado ningún riesgo de efectos adversos fetales en mujeres expuestas ocupacionalmente a inhalación crónica de óxido nitroso durante el embarazo cuando existe un buen sistema de ventilación y renovación del aire. En ausencia de un sistema adecuado de ventilación y renovación del aire, se ha reportado un aumento de los abortos espontáneos y de malformaciones. Estos hallazgos son cuestionables debido a los sesgos metodológicos y las condiciones de exposición, y no se observaron riesgos en los estudios posteriores cuando se había implementado un sistema apropiado de renovación o ventilación del aire (ver sección 4.4. con respecto a la necesidad de un sistema de ventilación o renovación del aire apropiado).

Lactancia

El óxido nitroso puede utilizarse durante el periodo de lactancia, pero no debe usarse en el momento preciso en el que el bebé esté lactando.

Fertilidad

No hay datos disponibles. Se desconoce el efecto potencial de las dosis clínicas de óxido nitroso sobre la fertilidad. No se puede descartar el riesgo potencial asociado a la exposición crónica en el lugar de trabajo.

Efectos durante la conducción o manejo de maquinaria

No ingerir alcohol, no conducir ni realizar tareas que requieran atención durante 24 horas después de la anestesia o sedación.

El óxido nitroso tiene efectos sobre las funciones cognitivas y psicomotoras. El óxido nitroso se elimina rápidamente del cuerpo después de la inhalación breve como agente único, y los efectos adversos psicométricos son raramente evidentes 20 minutos después de que se haya detenido la administración, mientras que su influencia en las capacidades cognitivas puede persistir durante varias horas.

Cuando se usa como terapia única, no se recomienda conducir ni utilizar maquinaria compleja durante al menos 30 minutos después del cese de la administración de óxido nitroso y hasta que los pacientes vuelvan a su estado mental inicial evaluado por el profesional sanitario.

Dosificación y grupo etario:

Vía de administración: Inhalatoria

El Óxido Nitroso se administra por inhalación con al menos un 30% de Oxígeno para Reducir el riesgo de hipoxia. Para conseguir la inducción a anestesia puede ser necesario premedicar al paciente con un analgésico opiáceo o con un barbitúrico. La concentración administrada durante el mantenimiento de la anestesia se debe individualizar en función del estado del paciente, del tipo de y de la cantidad de medicación suplementaria administrada. Cuando se interrumpa la administración de Óxido Nitroso, se debe administrar paulatinamente oxígeno hasta una concentración final de 100% para reducir el riesgo a hipoxia y ayudar a la excreción total del medicamento gaseoso.

Dosis

Inducción anestesia: inhalación 70% de Óxido Nitroso con el 30% de Oxígeno. Mantenimiento: inhalación del 30 % Óxido Nitroso con el 70% de Oxígeno. Obstetricia: En intervenciones que no requieran pérdida de la conciencia: Inhalación. Máximo del 70% de Óxido Nitroso en presencia como mínimo del 30% de Oxígeno.

El Óxido Nitroso debe ser administrado por inhalación, en mezcla con el Oxígeno, a una concentración comprendida entre el 50% y el 70%.

En las mujeres embarazadas, la concentración administrada no debe superar el 50%. No debe ser administrado durante más de 24 horas debido a su toxicidad medular.

Anestesia general

Normalmente, la administración única de óxido nitroso no es suficiente por sí misma para generar un efecto anestésico adecuado, y debe, por tanto, emplearse en combinación con una dosis adecuada de otro agente anestésico cuando se utilice para anestesia general. El óxido nitroso tiene un efecto aditivo con la mayoría de los agentes anestésicos.

Analgesia, sedación consciente

El óxido nitroso tiene propiedades analgésicas y sedantes.

Cuando se utiliza como agente único, concentraciones del 50% de óxido nitroso tienen efectos sedantes y analgésicos dosis dependientes.

El óxido nitroso medicinal debe administrarse durante todo el proceso o durante el tiempo que se requiera mantener el efecto analgésico.

El óxido nitroso medicinal no debe administrarse a concentraciones mayores del 70% - 75% para asegurar una fracción segura de oxígeno.

Población pediátrica

No existen diferencias en cuanto a recomendación de dosis para la población pediátrica.

Forma de administración

El Óxido Nitroso solamente debe ser administrado en el quirófano o sala de parto. Fuera de las instalaciones, la utilización de Óxido Nitroso en analgesia debe hacerse con una mezcla equimolar preparada de 50% de Óxido Nitroso y 50% de Oxígeno. Conforme a la reglamentación existente, su administración requiere:

- Un mezclador de Óxido Nitroso / Oxígeno que asegure una concentración de Oxígeno inspirado (FiO₂) siempre superior o igual al 21%, con posibilidad de alcanzar una concentración de Oxígeno (FiO₂) del 100%, provisto de un dispositivo de válvula antirretorno y de un sistema de alarma en caso de defecto de alimentación de Oxígeno.
- En caso de ventilación artificial, se debe monitorizar la concentración de Oxígeno (FiO₂).

El óxido nitroso debe ser administrado por vía inhalatoria mediante equipo específico, incluso durante la ventilación espontánea o controlada.

El óxido nitroso debe ser administrado en combinación con oxígeno mediante un equipo específico que proporcione una mezcla de óxido nitroso medicinal y oxígeno medicinal. El equipo debe incluir un sistema de monitorización del contenido de oxígeno, con alarmas que avisen en caso de que la concentración de oxígeno disminuya por debajo del 21%.

El óxido nitroso debe usarse sólo en habitaciones con ventilación adecuada y/o con equipos de ventilación con el fin de evitar una acumulación excesiva en el ambiente conforme a la regulación de seguridad local.

Población pediátrica

Cuando se emplee en afecciones dolorosas de corta duración en niños que no son capaces de entender y seguir las instrucciones, el óxido nitroso deberá administrarse bajo la supervisión de personal sanitario que pueda ayudar a mantener la mascarilla y monitorizar la administración de forma activa.

Interacciones:

El alfentanilo o fentanilo o sulfentanilo además de depresión del SNC, depresión respiratoria e hipotensión que se produce con cualquier depresor del SNC con un

anestésico, el uso simultáneo con Óxido Nitroso puede provocar disminución de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, estos efectos son más pronunciados en pacientes con pobre funcionamiento ventricular izquierdo.

- Depresores de SNC, incluyendo los que se usan como preanestésicos
- Diuréticos u otras medicaciones que producen hipotensión.
- Amiodarona, además de hipotensión aumenta el riesgo a bradicardia.
- Metildopa, puede disminuir los requerimientos anestésicos.
- Xantinas porque aumenta el riesgo a arritmias.
- El Óxido nitroso potencia el efecto inhibitor del metotrexato sobre la metionina sintetasa y el metabolismo del ácido fólico

Cuando el óxido nitroso se utiliza en combinación con otros anestésicos inhalados o fármacos que poseen una acción depresiva central (ej. opioides, benzodiazepinas y otros psicótrópos), se producen efectos aditivos. Estas interacciones poseen un claro efecto en la práctica clínica, siendo necesario disminuir la dosis necesaria de los otros agentes combinados con óxido nitroso, causando menos depresión cardiovascular y respiratoria y aumentando la velocidad de recuperación o despertar postanestésico.

El óxido nitroso potencia los efectos de metotrexato sobre el metabolismo del folato.

Otras interacciones

El óxido nitroso medicinal interactúa con la vitamina B12

Población pediátrica

No se conocen otras interacciones, que las descritas en la población adulta.

Reacciones adversas:

Óxido Nitroso Medicinal puede tener efectos adversos. Las reacciones adversas son principalmente:

- Náuseas y vómitos.
- Aumento temporal de la presión y/o volumen de las cavidades aéreas del organismo, normales o patológicas.
- Se han descrito trastornos hematológicos severos (anemia megaloblástica, agranulocitopenia) para tratamientos de duración superior a 24 horas.
- Efectos euforizantes, trastornos psico disléxicos en ausencia de asociación con otro agente anestésico.

Las reacciones adversas descritas proceden de la literatura científica médica publicada y de la vigilancia de seguridad post comercialización.

Debido a los efectos del óxido nitroso sobre la vitamina B12, se ha notificado anemia megaloblástica y leucopenia tras exposiciones prolongadas o repetidas de óxido nitroso.

Se han notificado trastornos neurológicos como mielopatía o polineuropatía después de una exposición excepcionalmente alta y frecuente. En casos de deficiencia confirmada de vitamina B12 o sospecha de deficiencia de vitamina B12, o cuando se presenten síntomas compatibles con una metionina sintetasa afectada, se deberá administrar una terapia de sustitución de la vitamina B con el objetivo de minimizar el riesgo de signos/síntomas asociados con una inhibición de la metionina sintetasa, tales como leucopenia, anemia megaloblástica, mielopatía y polineuropatía.

En pacientes que muestren signos de deficiencia de vitamina B12/folato se deberá considerar el uso de otras terapias analgésicas.

	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 to <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1 000 to 1/100)	Raras (≥1/10 000 to 1/1 000)	Muy raras (<1/10 000)	Frecuencia desconocida (no puede estimarse con los datos disponibles)
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	-	-	-	-	-	Leucopenia, anemia megaloblástica
Trastornos psiquiátricos	-	Euforia	-	-	-	Psicosis, confusión, ansiedad, adicción
Trastornos del sistema nervioso	-	Mareo, ligero dolor de cabeza	Somnolencia	-	Paraparesia	Dolor de cabeza, Mieloneuropatía, neuropatía, degeneración subaguda de la médula espinal, convulsiones generalizadas
Trastornos del oído y laberinto	-	-	Sensación de presión en el oído medio	-	-	
Trastornos gastrointestinales	-	Nauseas, vómitos	Sensación de hinchazón, incremento del aire en los intestinos	-	-	
Trastornos generales y condiciones	-	Sensación de intoxicación	-	-	-	

del sitio de administración						
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino.						Depresión respiratoria

Población pediátrica

En comparación con población adulta, no existe ningún efecto adverso adicional.

Sobredosis

El óxido nitroso medicinal se debe utilizar siempre en combinación con oxígeno suficiente para garantizar una oxigenación /saturación de oxígeno adecuada. El equipo de administración no debería permitir una concentración de oxígeno por debajo de 21%.

Un exceso de inhalación de óxido nitroso dará lugar a una hipoxemia e inconsciencia. En caso de sobredosis accidental (ej. concentraciones que ponen en peligro el suministro adecuado de oxígeno), podría llevar a hipoxia e isquemia. En tales casos, la concentración de óxido nitroso deberá disminuirse o discontinuarse la administración. La fracción de oxígeno debe aumentarse y ajustarse hasta que el paciente mantenga una oxigenación adecuada.

Cuando se utilice para el tratamiento del dolor, la administración deberá pararse de forma inmediata si el paciente muestra síntomas de una alerta disminuida, no responde o no responde de forma adecuada a órdenes, o si de alguna otra forma muestra signos de una sedación pronunciada, durante el uso de óxido nitroso a concentraciones analgésicas. El paciente no debería tomar óxido nitroso hasta que no haya recobrado totalmente la consciencia.

Tras una inhalación excepcionalmente prolongada de óxido nitroso también se ha observado toxicidad neurológica reversible y cambios megaloblásticos de la médula ósea.

Población pediátrica

El riesgo de sobredosis en población pediátrica es el mismo que en población adulta.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 16.7.0.0.N20

3.1.13.8 ACICLOVIR SÓDICO EQUIVALENTE A ACICLOVIR BASE

Expediente : 20225192
Radicado : 20221059043
Fecha : 11/04/2022

Interesado : GPC PHARMA S.A.S / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la información farmacológica allegada como respuesta auto No. 2024002190.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que la presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo aciclovir sódico equivalente a aciclovir base, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACION:

Aciclovir sódico equivalente a aciclovir base 500 mg/vial

Aciclovir sódico equivalente a aciclovir base 250 mg/vial

Aciclovir sódico equivalente a aciclovir base 1 g/vial

Aciclovir sódico equivalente a aciclovir base 250 mg/vial (10ml)

Aciclovir sódico equivalente a aciclovir base 1 g/vial (20ml)

FORMA FARMACÉUTICA: Polvo para reconstituir a solución inyectable

INDICACIONES:

Tratamiento de infecciones causadas por Virus Herpes Simple Tipo 1, Virus Herpes Simple Tipo 2 y Virus Varicela Zoster complicadas o en pacientes inmunocomprometidos.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a la sustancia activa Aciclovir o al Valaciclovir, o cualquier componente de la fórmula.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Las dosis intravenosas se deberán administrar mediante perfusión intravenosa durante una hora para evitar la precipitación del aciclovir en los riñones. Deberán evitarse las inyecciones rápidas o en bolo.

Aciclovir se elimina por aclaramiento renal, por lo tanto, la dosis debe ser reducida en pacientes con insuficiencia renal. También en pacientes de edad avanzada, que tienen un riesgo aumentado de insuficiencia renal, la dosis debe ser reducida según insuficiencia renal. Estos grupos de pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas neurológicas y deben ser estrechamente monitorizadas para controlar estos efectos. En los casos notificados, estas reacciones fueron generalmente reversibles y desaparecieron tan pronto como el tratamiento con aciclovir se interrumpió.

Se debe asegurar un buen equilibrio de fluidos en pacientes tratados con Aciclovir. En los casos de pacientes que reciban Aciclovir en dosis altas, por ejemplo, debido a encefalitis

herpética, deberá tenerse un cuidado especial con la función renal, en especial cuando los pacientes presentan deshidratación o insuficiencia renal.

El riesgo de padecer insuficiencia renal aumenta con el uso concomitante de otros medicamentos nefrotóxicos. Se recomienda cautela al administrar aciclovir junto con otros medicamentos nefrotóxicos.

Los tratamientos prolongados con aciclovir o la repetición de dichos tratamientos en pacientes con una inmunodepresión grave pueden provocar la selección de las cepas víricas con sensibilidad reducida, con lo que pueden no responder al tratamiento con aciclovir.

Este medicamento contiene 26,7 mg de sodio por vial de 10 ml, equivalente al 1,41% de la ingesta máxima diaria recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto, 53,4 mg de sodio por vial de 20 ml, equivalente al 2,82% de la ingesta máxima diaria recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto, y 106,8 mg de sodio por vial de 40 ml, equivalente al 5,65% de la ingesta máxima diaria recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No existen datos sobre el efecto de aciclovir en la fertilidad de las mujeres.

En un estudio de 20 pacientes varones, con recuentos normales de espermatozoides, se ha demostrado que las dosis de aciclovir por vía oral de hasta 1 g al día durante un máximo de seis meses no tienen efectos clínicamente significativos en cuanto al recuento, la motilidad y la morfología espermáticos.

Embarazo

No hay datos suficientes en humanos sobre el uso intravenoso de aciclovir durante el embarazo. Los datos para el uso oral de aciclovir en un gran número de embarazos muestran que aciclovir no produce efectos dañinos en el embarazo o en la salud del feto o del neonato. Los datos de estudios en animales muestran toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial en humanos, aunque probablemente sea bajo. Por lo que se conoce hasta la fecha no hay peligro en el uso de aciclovir en periodos cortos para indicaciones graves. El uso de aciclovir en el embarazo sólo deberá considerarse si el beneficio para la madre supera el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Aciclovir se excreta en cantidades limitadas a través de la leche materna. La cantidad máxima que el niño puede ingerir a través de la leche materna es sólo un pequeño porcentaje de la dosis permitida para los niños. Por tanto, no hay objeción en seguir con la lactancia en tratamientos cortos. En caso de uso prolongado, se recomienda interrumpir la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aciclovir administrado por vía intravenosa se usa básicamente en pacientes hospitalizados por lo que la información sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas no suele ser relevante. No se dispone de datos sobre el efecto de aciclovir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

PARENTERAL - IV

DOSIFICACIÓN:

Precaución – La inyección rápida o en bolo debe evitarse

Precaución – No se debe aplicar por vía intramuscular o subcutánea

La terapia debe iniciarse lo más rápido posible desde la aparición de síntomas o signos de las infecciones herpéticas descritas

No debe excederse de la dosis máxima recomendada: 20 mg/kilo cada 8 horas.

Herpes simple en pacientes inmunocomprometidos:

Adultos y adolescentes mayores de 12 años: 5 mg/k por vía intravenosa, administrar a ritmo constante durante una hora, cada 8 horas por 7 días.

Pacientes pediátricos (menores de 12 años): 10mg/k por vía intravenosa, administrar a ritmo constante durante una hora, cada 8 horas por 7 días.

Episodios iniciales severos de herpes genital en pacientes Inmunocompetentes:

Adultos y adolescentes mayores de 12 años: 5 mg/k por vía intravenosa, administrar a ritmo constante durante una hora, cada 8 horas por 5 días.

Encefalitis por Herpes Simple:

Adultos y adolescentes mayores de 12 años: 5 mg/k por vía intravenosa, administrar a ritmo constante durante una hora, cada 8 horas por 10 días.

Pacientes pediátricos (menores de 12 años): 10mg/k por vía intravenosa, administrar a ritmo constante durante una hora, cada 8 horas por 10 días.

Herpes Neonatal por Herpes Simple (del nacimiento a los tres meses): 10 mg/k administrado en infusión continua durante una hora, cada 8 horas por 10 días. En infecciones por Herpes neonatal se han utilizado dosis de 15 y 20 mg/k en infusión continua durante una hora cada 8 horas. La eficacia y seguridad de estas dosis se desconocen.

Herpes Zoster en pacientes inmunocomprometidos:

Adultos y adolescentes mayores de 12 años: 10 mg/kilo en infusión continua durante una hora cada 8 horas por 7 días.

Pacientes pediátricos (menores de 12 años): 20 mg/kg en infusión continua durante una hora cada 8 horas por 7 días.

Pacientes obesos:

La dosis de pacientes obesos debe ser calculada según la dosis de adultos usando el peso ideal del paciente, no el peso real.

Pacientes con Insuficiencia Renal (Tabla 2) La dosis debe modificarse en los siguientes casos como esta descrito a continuación

RECOMENDADO LA DOSIS	DE Aclaramiento Creatinina (ml/min)	de AJUSTE DE DOSIS Frecuencia (horas)
100%	>50	Cada 8 horas
100%	25-50	Cada 12 horas
100%	10-25	Cada 24 horas
50%	<10	Cada 24 horas

Hemodiálisis: Durante la hemodiálisis, la vida media de Aciclovir después de la administración de Virex® es de aproximadamente 5 horas. Esto resulta en la disminución de aproximadamente el 60% de la concentración plasmática después de un periodo de 6 horas de hemodiálisis. El esquema de dosificación debe ajustarse para que el paciente reciba una dosis después de cada diálisis

INTERACCIONES:

El aciclovir se elimina principalmente inalterado en la orina a través de la secreción tubular activa del riñón. Cualquier fármaco administrado de manera simultánea y que compita con este mecanismo puede aumentar las concentraciones plasmáticas de aciclovir. El probenecid y la cimetidina aumentan el área bajo la curva (AUC) de aciclovir por este mecanismo y disminuyen la eliminación del aciclovir por vía renal. No obstante, no es necesario ajustar la dosis dado el amplio índice terapéutico del aciclovir.

Hay que extremar la precaución al administrar aciclovir por vía intravenosa a pacientes a los que se les administre de manera simultánea otros fármacos que compitan con el aciclovir en la eliminación, dado el posible aumento de las concentraciones plasmáticas de uno o ambos medicamentos o de sus metabolitos. Se han observado aumentos del AUC plasmática de aciclovir y de los metabolitos inactivos del micofenolato de mofetilo, un inmunodepresor utilizado en los pacientes receptores de trasplante, cuando se administran conjuntamente.

Si el litio se administra de manera simultánea con dosis elevadas de aciclovir por vía intravenosa, se deberán vigilar detenidamente las concentraciones séricas de litio dado el riesgo de la toxicidad del litio.

También se requiere precaución (controlando las posibles variaciones de la función renal) con la administración intravenosa de aciclovir junto con otros medicamentos que afecten otros aspectos de la fisiología renal (por ejemplo, ciclosporina o tacrolimus).

Un estudio experimental con cinco pacientes varones indica que el tratamiento conjunto con aciclovir aumenta el AUC del total de teofilina administrada en aproximadamente un 50 %. Se recomienda medir las concentraciones plasmáticas durante el tratamiento concomitante con aciclovir

REACCIONES ADVERSAS:

Las categorías por frecuencia asociadas con las reacciones adversas que se exponen a continuación son una estimación. En la mayoría de los casos no se disponía de información suficiente para calcular las incidencias. Además, la incidencia de los acontecimientos adversos puede variar en función de la indicación.

Se han utilizado las siguientes convenciones para clasificar los efectos indeseados en términos de frecuencia: 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 $< 1/10.000$.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: disminución de los índices hematológicos (anemia, trombocitopenia, leucocitopenia).

Trastornos del sistema inmunológico: Muy raras: anafilaxis.

Trastornos del sistema nervioso

Muy raras: cefalea, mareo, agitación, confusión, temblores, ataxia, disartria, alucinaciones, síntomas psicóticos, convulsiones, somnolencia, encefalopatía, coma.

Las reacciones adversas mencionadas anteriormente son reversibles y por lo general afectan a pacientes con insuficiencia renal en los que la dosis fue mayor a la recomendada o con otros factores predisponentes.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: flebitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy raras: disnea.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: náuseas, vómitos.

Muy raras: diarrea, dolor abdominal.

Trastornos hepato biliares:

Frecuentes: aumento reversible de las enzimas hepáticas.

Muy raras: aumento reversible de la bilirrubina, ictericia, hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: prurito, urticaria, erupciones cutáneas (inclusive fotosensibilidad).

Muy raras: angioedema.

Trastornos renales y urinarios:

Frecuentes: aumento de la concentración sanguínea de urea y creatinina.

Es posible que el aumento rápido de las concentraciones sanguíneas de urea y creatinina esté relacionado con los niveles máximos en plasma y al estado de hidratación del paciente. Para evitar esta reacción, el medicamento no deberá administrarse mediante un bolo intravenoso, sino mediante perfusión intravenosa lenta durante una hora.

Muy raras: insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda y dolor renal.

Se deberá mantener una hidratación adecuada. La insuficiencia renal suele responder rápidamente a la rehidratación del paciente y/o a la reducción de la dosis o a la interrupción del tratamiento. No obstante, en casos excepcionales puede presentarse insuficiencia renal aguda.

El dolor renal puede estar asociado a la insuficiencia renal o a la cristaluria.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy raras: cansancio, fiebre, reacción inflamatoria local.

Se han dado casos en los que la reacción inflamatoria local grave ha provocado heridas cutáneas al administrar por error Aciclovir en perfusión intravenosa en los tejidos extracelulares.

SOBREDOSIS:

Síntomas y signos

Las sobredosis de aciclovir por vía intravenosa producen aumento de la creatinina sérica, aumento del nitrógeno ureico en sangre y la insuficiencia renal posterior. Se han descrito reacciones neurológicas asociadas a la sobredosis como confusión, alucinaciones, agitación, convulsiones y coma.

Tratamiento

Los signos de toxicidad en los pacientes se deben controlar estrechamente. La hemodiálisis mejora visiblemente la eliminación de aciclovir de la sangre y, por lo tanto, puede considerarse como opción en el tratamiento de la sobredosis por aciclovir.

CONDICION DE VENTA: Con formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA: 4.1.3.0.N10

3.1.13.9 HIDROXIDO DE ALUMINIO + CARBONATO DE CALCIO

Expediente : 20213543
Radicado : 20211217471
Fecha : 15/10/2021
Interesado : PHARMA LASER LTDA / Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, conceptuar y unificar sobre la Información farmacológica (contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y condición de venta y otras), para el producto en mención, teniendo en cuenta que, una vez revisada la base de datos, no se encuentra concepto unificado y en negrilla en actas, para este principio activo, en la forma farmacéutica y vía de

administración. Lo anterior para dar continuidad al estudio de la solicitud de registro sanitario nuevo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que la presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos hidróxido de aluminio + carbonato de calcio, en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Composición: Cada 100 mL de suspensión contiene hidróxido de aluminio gel húmedo al 14% equivalente a 0.63g de hidróxido de aluminio y 2.39 g de carbonato de magnesio liviano

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones:

Antiácido, coadyuvante en el tratamiento de trastornos dispépticos agudos generados por exceso en bebidas y comidas.

Contraindicaciones:

- No debe utilizarse en pacientes que sean hipersensibles a cualquiera de los principios activos o excipientes.
- alcalosis
- Pacientes con apendicitis, obstrucción o inflamación intestinal, o sus síntomas, como dolor abdominal, retortijones, vientre hinchado, náuseas o vómitos.
- Pacientes con hemorragia gastrointestinal o rectal sin diagnosticar.

Administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa o hipofosfatemia. No debe administrarse concomitantemente con Tetraciclinas que puedan producir reacciones alérgicas tipo angioedema, asma, urticaria, y shock anafiláctico, contiene edulcorantes.

Advertencia: los antiácidos pueden interactuar con ciertos medicamentos de prescripción médica, alterando el pH gástrico o urinario o por unión a otros medicamentos que afectan su absorción, consulte con su médico. La mayoría de las interacciones se pueden prevenir tomando el antiácido dos horas antes o después de ingerir los otros medicamentos.

Agítese bien antes de usar. Evítese su congelación.

Precauciones y advertencias:

Si los síntomas empeoran, persisten más de 2 a 3 días, o recurren se debe realizar un examen clínico para eliminar el riesgo de una enfermedad subyacente grave, o un proceso maligno.

- No ingerir 2 horas antes o después de otros medicamentos pues puede alterar la eficacia de éstos.
- El hidróxido de aluminio puede causar estreñimiento y la sobredosis de sales de magnesio pueden causar hipomotilidad del intestino; grandes dosis de este producto pueden provocar o agravar la obstrucción intestinal e íleo en pacientes de alto riesgo, como aquellos con insuficiencia renal o ancianos.

El hidróxido de aluminio no se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, y los efectos sistémicos son poco frecuentes en los pacientes con función renal normal. Sin embargo, las dosis excesivas o el uso a largo plazo, o incluso las dosis normales en pacientes con dietas bajas en fósforo, puede dar lugar a la depleción de fosfato (debido a la unión de aluminio - fosfato) acompañado por aumento de resorción ósea e hipercalcemia con el riesgo de osteomalacia.

El uso prolongado puede provocar o agravar: Osteomalacia y Encefalopatía.

- En pacientes con insuficiencia renal, los niveles plasmáticos de aluminio y magnesio aumentan. En estos pacientes, una exposición a largo plazo a dosis altas de sales de aluminio y magnesio puede provocar demencia y anemia microcítica.
- Debe ser administrado con precaución en pacientes con enfermedad de Alzheimer, abdomen agudo, hemorragia gastrointestinal o rectal de origen desconocido, enfermedad inflamatoria crónica, constipación severa, diarrea, obstrucción gástrica o intestinal, hemorroides, cuadros con retención hídrica.

Interferencias con pruebas analíticas

Este medicamento puede interferir con los resultados de las pruebas de diagnóstico de detección de la secreción ácida gástrica. No se recomienda administrar antiácidos la mañana que se va a realizar el test

La administración previa de antiácidos que contienen aluminio puede alterar la distribución del pertecnetato de sodio en las pruebas de radioimagen como la evaluación de divertículo de meckel, prueba de imagen de células retículoendoteliales de hígado, bazo ó médula ósea y prueba de imagen de esqueleto.

Interfiere con los valores fisiológicos de las concentraciones séricas de gastrina, fosfato (por contener aluminio). Las concentraciones séricas de gastrina pueden aumentar.

Población pediátrica

El uso de carbonato de magnesio puede producir una hipermagnesemia, especialmente si presentan insuficiencia renal o deshidratación. No debe administrarse a niños menores de 12 años.

- El Hidróxido de aluminio puede ser inseguro en pacientes con porfiria sometidos a hemodiálisis.
- Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal.
- No debe administrarse concomitantemente con tetraciclinas.
- Deberá evitarse el uso prolongado de antiácidos en pacientes que tienen insuficiencia renal.
- Este medicamento contiene metilparabeno y propilparabeno. Puede producir reacciones alérgicas. (posiblemente tardías).

Embarazo y lactancia

No se recomienda el uso durante el embarazo.

Lactancia: No se esperan efectos en el recién nacido / lactante amamantado, ya que la exposición sistémica de hidróxido de aluminio y carbonato de magnesio es insignificante en la mujer que está amamantando.

Reacciones adversas:

El uso del medicamento puede causar: angioedema, hipersensibilidad, sensación de ardor en la boca y garganta, distorsión o disminución del sentido del paladar (ex. sabor terroso), constipación, diarrea, náusea, vómito, erupciones cutáneas y urticaria.

Se pueden presentar las siguientes reacciones adversas, de acuerdo con la clasificación: 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 $<1 / 1,000$), muy raro ($<1 / 10,000$), no conocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Los efectos secundarios son poco frecuentes en las dosis recomendadas.

- Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: reacciones de hipersensibilidad, como prurito, urticaria, angioedema y reacciones anafilácticas.

- Trastornos gastrointestinales

Los efectos secundarios gastrointestinales son poco frecuentes.

Poco frecuentes: diarrea o estreñimiento.

Frecuencia desconocida: dolor abdominal.

- Trastornos metabólicos y nutricionales

Muy raros: hipermagnesemia, incluidas las observaciones después de la administración prolongada de sales de magnesio a pacientes con insuficiencia renal.

Hipofosfatemia, durante el uso prolongado o en dosis altas o dosis incluso normales del producto en pacientes con dietas bajas en fósforo, lo que puede resultar en un incremento de resorción ósea, hipercalcemia, osteomalacia.

Puede haber diarrea o estreñimiento ocasional si el uso es excesivo.

- Intoxicaciones, lesiones y complicaciones de procedimientos

Frecuencia no conocida: hiperaluminemia (relacionado con Aluminio).

Interacciones:

Relacionados con Hidróxido de Aluminio

- El uso concomitante con quinidinas puede elevar los niveles séricos de quinidina y conducir a sobredosis de quinidina.

Los antiácidos que contienen aluminio pueden impedir la absorción adecuada de medicamentos como vitaminas, rifampicina, hidroxycloquina, antagonistas H2, atenolol, cefdinir, cefpodoxime, 1,2 cloroquina, ciclinas, diflunisal, digoxina, bisfosfonatos, etambutol, fluoroquinolonas (ciprofloxacina), fluoruro de sodio, glucocorticoides, indometacina, isoniazida, ketoconazol, levotiroxina, lincosamidas, metoprolol, neurolépticos fenotiazínicos (clorpromazina), penicilamina, propranolol, rosuvastatina, sales de hierro, pudiendo ser necesarios ajustes posológicos.

El escalonamiento de los tiempos de administración del medicamento de interacción y el antiácido durante por lo menos 2 horas (4 horas para las fluoroquinolonas) a menudo ayudará a evitar las interacciones medicamentosas indeseables.

- Se recomienda tener precaución cuando se utiliza concomitantemente con sulfonato de poliestireno (Kayexalato) debido a los riesgos potenciales de reducción de la eficacia de la unión de la resina al potasio, alcalosis metabólica en pacientes con insuficiencia renal (reportado con hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio), y de obstrucción intestinal (reportado con hidróxido de aluminio).
- No se debe administrar concomitantemente con antibióticos que contengan tetraciclinas o sales de tetraciclina.
- El hidróxido de aluminio y los citratos pueden dar lugar a un aumento de los niveles de aluminio, sobre todo en pacientes que tienen deterioro de la función renal.

Relacionados con sales de magnesio

- Debido a la administración de hidróxido de magnesio se produce alcalinización de la orina. El uso concomitante con salicilatos puede incrementar la excreción de salicilatos.
- Los antiácidos pueden destruir la cubierta entérica de algunos medicamentos orales. El fin de este recubrimiento es el de evitar la disolución del medicamento en el estómago.

Sobredosis

Dada su baja absorción, es poco probable cualquier intoxicación. Síntomas

En sobredosis agudas con hidróxido de aluminio o combinaciones de sales de magnesio se han notificado síntomas como diarrea, dolor abdominal, vómitos.

Dosis altas de este medicamento podrían desencadenar o agravar obstrucción intestinal y del íleo en pacientes de riesgo.

La ingesta de grandes cantidades del medicamento, en uso prolongado o abuso, o en pacientes con insuficiencia renal puede originar hiperaluminemia

La hiperaluminemia puede producir osteomalacia y osteoporosis debidas a deplección de fosfatos, con síntomas como dolor de huesos e hinchazón de muñecas o tobillos. Puede tener lugar el síndrome de deplección de fósforo con síntomas como pérdida de apetito, malestar, debilidad muscular y pérdida de peso inusual. En tratamientos crónicos, o en pacientes dializados, pueden darse encefalopatías por intoxicación de aluminio.

Medidas de manejo

El aluminio se elimina por vía urinaria; el tratamiento en caso de sobredosis aguda consiste en rehidratación y diuresis forzada. En caso de deficiencia de la función renal, sería necesario realizar hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Dosificación y grupo etario:

Posología y forma de administración

Adultos y mayores de 12 años: 1 a 2 cucharaditas (5 a 10 mL) entre comidas y a la hora de acostarse.

La dosis diaria no debe superar los 60 ml de suspensión.

No usar la dosis máxima por más de 2 semanas. No administrar en niños menores de 12 años sin recomendación médica.

Vía de administración: Vía oral

Condición de Venta: Libre

Norma Farmacológica: 8.1.1.0.N20

3.1.13.10 LINCOMICINA

Expediente : 20255574
Radicado : 20231137176
Fecha : 25/05/2023
Interesado : MEMPHIS PRODUCTS S.A.

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la información farmacológica del principio activo lincomicina en forma farmacéutica solución inyectable.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que la presente unificación aplica para todos los productos con principio activo Lincomicina en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración: Cada vial de 2 mL contiene 600 mg de lincomicina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Antibiótico para el tratamiento de segunda línea en infecciones causadas por gérmenes sensibles a la lincomicina, especialmente para pacientes alérgicos a penicilina, por ejemplo, en:

Adultos

- Neumonía adquirida en la comunidad causada por *Staphylococcus aureus*.
- Neumonía por aspiración.
- Empiema (adquirido en la comunidad).
- Absceso pulmonar.
- Faringoamigdalitis estreptocócica aguda (grupo A).
- Infecciones bacterianas agudas de la piel y de sus estructuras.
- Osteomielitis.

Niños mayores de 1 mes

- Exacerbación aguda de la sinusitis bacteriana crónica.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la lincomicina, clindamicina o a los componentes del producto.

Pacientes con estados diarreicos.

Utilización en el tratamiento de la meningitis, ya que los niveles alcanzados en el LCR son inadecuados.

En pacientes con antecedentes de colitis asociada a antibióticos.

Administración durante la lactancia.

En recién nacidos durante el primer mes.

Precauciones y advertencias:

Adminístrese con precaución en pacientes con disfunción hepática, agranulocitosis, trombocitopenia y leucopenia. Contiene alcohol bencílico, asociado a riesgo de toxicidad, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros. Riesgo de colitis pseudomembranosa. No usar en tratamiento de meningitis. No administrar por vía IV a manera de bolo.

El tratamiento con lincomicina se debe reservar para el tratamiento de infecciones graves en pacientes alérgicos a las penicilinas o bien para aquellos pacientes en los que a juicio del médico el uso de penicilinas es inadecuado. Durante el tratamiento con lincomicina se pueden producir reacciones de hipersensibilidad, que pueden suponer un riesgo para la vida. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluidas reacciones anafilácticas y reacciones cutáneas adversas graves (SCAR) como, por ejemplo, el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y eritema multiforme (EM) en pacientes que recibían terapia con lincomicina. En caso de producirse una reacción anafiláctica o una reacción cutánea grave, se debe interrumpir el tratamiento con lincomicina y se debe instaurar el tratamiento médico adecuado. Se han notificado casos de diarrea persistente e intensa durante o después del tratamiento con lincomicina, la cual oscila desde un grado de gravedad media hasta constituir una amenaza para la vida. Por lo tanto, es importante establecer un diagnóstico en aquellos pacientes que presenten diarrea tras la administración de agentes antibacterianos. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobrecrecimiento de *Clostridium difficile*. Se han notificado casos de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo lincomicina, cuya gravedad puede oscilar de diarrea leve a colitis mortal.

Clostridium difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la DACD y es la causa principal de “diarrea asociada a antibióticos”. La hiperproducción de toxinas por algunas cepas de *Clostridium difficile*, causa un incremento en la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y puede requerir colectomía. Es importante establecer un diagnóstico en aquellos pacientes que presenten diarrea durante o tras la administración de agentes antibacterianos dado que se han notificado casos de DACD hasta dos meses después de su administración.

Si se sospecha o se confirma DACD se debe suspender el tratamiento con lincomicina e instaurar inmediatamente las medidas terapéuticas adecuadas. Los casos leves pueden remitir con la suspensión del tratamiento. En los casos moderados y graves, debe tratarse con soluciones de electrolitos, proteinoterapia y el tratamiento con un antibiótico efectivo frente a DACD. Los medicamentos que inhiben el peristaltismo están contraindicados en esta situación. Lincomicina debe ser administrada con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedades gastrointestinales, especialmente colitis. El uso de lincomicina puede favorecer el crecimiento de organismos no sensibles, especialmente de levaduras. Aunque existen evidencias de que la lincomicina se difunde en el líquido cefalorraquídeo (LCR), los niveles alcanzados en el LCR pueden resultar inadecuados para el tratamiento de la meningitis. Por consiguiente, no deberá usarse en el tratamiento de la

meningitis. Se ha demostrado que lincomicina posee propiedades bloqueantes neuromusculares que pueden potenciar la acción de otros agentes bloqueantes neuromusculares. Por lo tanto, la administración concomitante de lincomicina con bloqueantes neuromusculares se debe realizar con precaución.

Se han comunicado algunos casos de reacción anafiláctica. Si se presentara alguna reacción de hipersensibilidad, el tratamiento deberá interrumpirse. En casos graves se utilizarán los agentes usuales como epinefrina, corticosteroides o antihistamínicos.

Insuficiencia renal

En pacientes con función renal alterada, la semivida plasmática de la lincomicina se prolonga. En pacientes con insuficiencia renal grave se deberá realizar un ajuste posológico.

Insuficiencia hepática

En pacientes con función hepática alterada, la semivida de eliminación de la lincomicina se prolonga. En estos pacientes deberá considerarse la posibilidad de disminuir la dosis y frecuencia de administración. Cuando se requiera una terapia prolongada con lincomicina, deberán realizarse pruebas de la función hepática, de la función renal y recuentos sanguíneos. La lincomicina no debe inyectarse por vía IV como bolo, sino que debe perfundirse.

Lincomicina contiene alcohol bencílico

Este medicamento contiene 18,9 mg de alcohol bencílico en cada vial equivalente a 9,45 mg/ml. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas. Pueden acumularse grandes cantidades de alcohol bencílico en el organismo y provocar efectos adversos (acidosis metabólica), especialmente en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Pueden acumularse grandes cantidades de alcohol bencílico en el organismo y provocar efectos adversos (acidosis metabólica), especialmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal. El alcohol bencílico se ha relacionado con el riesgo de efectos adversos graves que incluyen problemas respiratorios ("síndrome de jadeo") en niños. No se debe administrar este medicamento a recién nacidos (hasta de 4 semanas de edad).

Este medicamento no se debe utilizar durante más de una semana en niños menores de 3 años de edad.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

Estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad sobre la reproducción. Existen datos limitados del uso de lincomicina en mujeres embarazadas. Tras el seguimiento de hasta 7 años después del nacimiento, la progenie de 302 pacientes tratadas con lincomicina en diversas etapas del embarazo no reveló incrementos en las anomalías congénitas ni retraso en el desarrollo, en comparación con el grupo control.

En humanos, la lincomicina atraviesa la placenta y alcanza concentraciones plasmáticas en el cordón umbilical que son aproximadamente el 25% de las concentraciones plasmáticas del fármaco en la madre. No se produce acumulación significativa en el líquido amniótico.

No existen estudios suficientes y bien controlados con mujeres embarazadas. Por tanto, Lincomicina solución inyectable no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese estrictamente necesario.

El alcohol bencílico puede atravesar la placenta.

Lactancia

Lincomicina aparece en la leche materna en concentraciones de 0,5 – 2,4 µg/mL. Debido a las potenciales reacciones adversas graves en el lactante, está contraindicado el uso de lincomicina durante la lactancia. Este medicamento contiene alcohol bencílico.

Fertilidad

Los estudios realizados en animales no mostraron efectos sobre la fertilidad. No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de lincomicina sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar Máquinas:

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Posología y Vía de administración

Posología adultos:

Administración intramuscular

La dosis recomendada es de 600 mg cada 24 horas. En caso de infecciones graves, la dosis podría aumentarse dependiendo de la gravedad hasta 600 mg cada 12 horas.

Perfusión intravenosa

La dosis intravenosa se prepara tomando como base 1 g de lincomicina diluido en al menos 100 mL de glucosa al 5%, glucosa al 5% con cloruro sódico al 0,9% o solución Ringer y administradas durante un período no inferior a 1 hora.

NOTA: Tras la administración del fármaco a una concentración y velocidad superiores a las recomendadas, se han producido reacciones cardiopulmonares graves.

La dosis recomendada es de 600 mg a 1 g cada 8-12 horas.

En caso de infecciones graves, la dosis podría aumentarse dependiendo de la gravedad.

En infecciones que suponen una amenaza para la vida del paciente se han administrado dosis diarias de hasta 8 g.

Dilución y velocidades de perfusión

Dosis	Volumen de solvente	Tiempo
600 mg	100 mL	1 hora
1 gramo	100 mL	1 hora
2 gramos	200 mL	2 horas
3 gramos	300 mL	3 horas
4 gramos	400 mL	4 horas

Estas dosis pueden repetirse con la frecuencia que sea requerida en función de la gravedad de la infección hasta el límite fijado como dosis máxima diaria recomendada de 8 gramos de lincomicina.

Población pediátrica (mayores de 1 mes):

Administración intramuscular

La dosis recomendada es de 10 mg/kg/día en una única inyección intramuscular. En caso de infecciones graves, podría aumentarse a 10 mg/kg/día cada 12 horas

Perfusión intravenosa

La dosis recomendada es de 10 a 20 mg/kg/día divididos en administraciones cada 8-12 horas dependiendo de la gravedad de la infección.

En infecciones causadas por estreptococos betahemolíticos, el tratamiento debe mantenerse durante al menos 10 días.

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con función renal alterada, la semivida de eliminación de la lincomicina se prolonga. En estos pacientes deberá considerarse la posibilidad de disminuir la dosis y frecuencia de administración.

En pacientes con insuficiencia renal grave que requieran tratamiento con lincomicina, se deberá disminuir la dosis, siendo la dosis adecuada el 25-30% de la dosis habitualmente recomendada en pacientes con función renal normal.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con alteración de la función hepática, la semivida de eliminación de la lincomicina se prolonga. En estos pacientes deberá considerarse la posibilidad de disminuir la dosis y frecuencia de administración. Usar con precaución en estos pacientes y monitorizar los niveles plasmáticos de lincomicina.

Forma de administración:

La administración de este medicamento se realiza mediante inyección intramuscular o mediante perfusión intravenosa.

Interacciones:

Bloqueantes neuromusculares

Se ha demostrado que la lincomicina posee propiedades bloqueantes neuromusculares que pueden potenciar la acción de otros agentes bloqueantes neuromusculares. Por lo tanto, si se administran de forma concomitante, estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados ya que se puede producir una prolongación del bloqueo neuromuscular.

Caolín-pectina

Cuando se administran conjuntamente, el caolín disminuye la absorción gastrointestinal de la lincomicina hasta en un 90%, disminuyendo por tanto sus concentraciones plasmáticas. Si es necesaria la administración de los dos productos, los pacientes deben recibir caolín al menos 2 horas antes que la lincomicina.

Parámetros de laboratorio

La lincomicina puede interferir con los niveles plasmáticos de la fosfatasa alcalina, que pueden ser erróneamente elevados.

Reacciones adversas:

La tabla que figura a continuación recoge las reacciones adversas identificadas durante la realización de los ensayos clínicos y la vigilancia post-comercialización (incluidas en cursiva) ordenadas de acuerdo a la clasificación por órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada frecuencia se han ordenado según su importancia clínica. Las frecuencias se han definido como: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y Sistemas	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		Infección vaginal		Colitis pseudomembranosa, colitis por <i>Clostridium difficile</i> (ver sección 4.4)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Pancitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica, neutropenia, leucopenia, púrpura trombocitopénica
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafiláctica, angioedema, enfermedad del suero
Trastornos cardíacos				Parada cardiorrespiratoria ^a
Trastornos vasculares				Hipotensión ^b , tromboflebitis ^c
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómitos			Malestar abdominal
Trastornos hepatobiliares				Ictericia, alteraciones en las pruebas de función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción, urticaria	Prurito	Necrolisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), dermatitis bullosa, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				Absceso estéril en la zona de inyección ^d , induración de la zona de inyección ^d ,
Clasificación por órganos y Sistemas	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
				dolor en la zona de inyección ^d , irritación de la zona de inyección ^d

- a. Se han notificado en raras ocasiones después de una administración intravenosa demasiado rápida.
b. Después de la administración parenteral, en particular después de la administración demasiado rápida.
c. Evento notificado tras inyección intravenosa.
d. Notificado tras inyección intramuscular.

Sobredosis:

La hemodiálisis y la diálisis peritoneal no eliminan eficazmente la lincomicina de la sangre.

Condición de venta: Con fórmula facultativa

Norma Farmacológica: 4.1.1.1.N10

3.1.13.11 CLOBETASOL PROPIONATO

Expediente : 20259148
Radicado : 20231191094
Fecha : 19/07/2023
Interesado : PATMAR S.A./ Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la Información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y condición de venta y otras), para el producto en mención.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda con la presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo clobetasol propionato, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN: Cada ml de solución tópica contiene 500 microgramos de clobetasol propionato

FORMA FARMACÉUTICA: Solución tópica

INDICACIONES:

Tratamiento a corto plazo de las dermatosis del cuero cabelludo sensibles a esteroides, tales como la psoriasis o eczemas recalcitrantes que no responden de forma satisfactoria a esteroides menos potentes.

CONTRAINDICACIONES:

Este medicamento está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos
- En pacientes con quemaduras, rosácea, acné vulgar, dermatitis perioral, prurito perianal y genital.
- Uso en presencia de tratamiento de lesiones cutáneas primarias infectadas por bacterias, virus, hongos o tuberculosis en el cuero cabelludo.
- Este medicamento no debe aplicarse en la cara, ojos (riesgo de glaucoma) o en heridas ulcerosas.

- En niños menores de 2 años.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Deberá evitarse el tratamiento tópico continuado a largo plazo, particularmente en niños, dado que puede aparecer supresión suprarrenal con facilidad, incluso sin utilizar vendajes oclusivos. Al producirse la curación de las lesiones o después de un período de tratamiento máximo de cuatro semanas, deberá pasarse a la terapia intermitente o considerar la posibilidad de sustitución por otro corticosteroide más débil. En el caso de uso crónico intermitente, deberá valorarse la función del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, de forma periódica.

Pueden desarrollarse infecciones secundarias, que requieran la retirada del tratamiento con el corticosteroide tópico y la administración de agentes antimicrobianos adecuados.

Deberán extremarse las precauciones en el caso de una insuficiencia hepática demostrada.

Los pacientes con diabetes mellitus grave deben ser tratados con especial cuidado. Se recomienda la monitorización de los niveles de glucosa para estos pacientes durante el tratamiento con Clobetasol.

Los corticosteroides tópicos pueden ser peligrosos ya que tras desarrollar tolerancia pueden producirse recaídas de rebote. Los pacientes pueden estar también expuestos al riesgo de desarrollar psoriasis pustular generalizada y toxicidad sistémica o local debido a una disminución de la función barrera de la piel. Es importante realizar una minuciosa supervisión del paciente.

A menos que haya supervisión médica, Clobetasol no deberá utilizarse con vendajes oclusivos. Se han notificado, en algunas publicaciones, casos de desarrollo de cataratas en pacientes que habían usado corticosteroides durante periodos prolongados. A pesar de que no es posible descartar a los corticosteroides sistémicos como un factor conocido, el médico debe conocer el posible papel de los corticosteroides en el desarrollo de cataratas.

Alteraciones visuales

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Se deberá aconsejar a los pacientes evitar:

- Fumar mientras se aplica el producto en el cuero cabelludo.
- Fuego, llama y calor, incluyendo el uso de secador de pelo después de la aplicación.

Se han notificado casos de osteonecrosis, infecciones graves (incluida la fascitis necrotizante) e inmunosupresión sistémica (resultando a veces en lesiones reversibles del sarcoma de Kaposi) con el uso prolongado de clobetasol propionato más allá de las dosis recomendadas. En algunos casos los pacientes utilizaron concomitantemente otros corticosteroides orales/tópicos potentes o inmunosupresores (por ejemplo, metotrexato, micofenolato de mofetilo). Si el tratamiento con corticosteroides locales está clínicamente justificado más allá de 4 semanas consecutivas, se debe considerar el uso de una formulación de corticosteroides menos potente.

Población pediátrica

Los bebés y niños son más propensos a la toxicidad sistémica de los corticosteroides tópicos, por su mayor proporción de superficie cutánea en relación al peso corporal.

Con el uso de corticosteroides tópicos en niños se han notificado casos de supresión adrenocortical, síndrome de Cushing, retraso en el crecimiento e hipertensión intracraneal. Las manifestaciones clínicas de la supresión adrenocortical en niños incluyen niveles bajos de cortisol en plasma y ausencia de respuesta en la prueba de estimulación con ACTH. Las manifestaciones clínicas de hipertensión intracraneal comprenden protrusión de fontanela, cefalea y papiledema bilateral.

Clobetasol solución tópica no se recomienda en niños y adolescentes entre 2 y 18 años.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes de uso de clobetasol propionato en mujeres embarazadas. La administración tópica de corticosteroide a animales preñados puede provocar anormalidad en el desarrollo fetal. La relevancia de este hallazgo en seres humanos no ha sido establecida. La administración de clobetasol propionato durante el embarazo únicamente debe considerarse si el beneficio esperado para la madre supera el riesgo para el feto. Debe utilizarse la mínima cantidad durante el período más corto de tiempo posible.

Lactancia

No se ha establecido la seguridad de clobetasol propionato durante la lactancia. Se desconoce si la administración tópica de corticosteroides puede resultar en una absorción sistémica suficiente para producir cantidades detectables en la leche materna. La administración de propionato de clobetasol durante la lactancia sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre supera el riesgo para el lactante.

Fertilidad

No existen datos en humanos para evaluar el efecto de los corticosteroides tópicos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Clobetasol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Tópica

DOSIFICACIÓN:

Clobetasol propionato pertenece a la clase más potente de corticosteroides tópicos (Grupo IV) y su uso prolongado puede resultar en efectos graves no deseados. Si el tratamiento con corticosteroides locales está clínicamente justificado más allá de 4 semanas consecutivas, se debe considerar el uso de una formulación de corticosteroides menos potente. Se pueden usar ciclos repetidos pero cortos de clobetasol propionato para controlar las exacerbaciones.

Uso cutáneo.

Posología

Aplicar una pequeña cantidad en el cuero cabelludo dos veces al día hasta que se observe mejoría. Al igual que con otras preparaciones de esteroides tópicos potentes, la terapia deberá interrumpirse una vez que se haya logrado el control. Pueden utilizarse aplicaciones cortas y repetidas de Clobetasol para controlar las exacerbaciones. Si fuera necesario un tratamiento continuado con esteroides, debe emplearse un preparado menos potente.

Clobetasol 500 microgramos/ml solución tópica es un corticosteroide muy potente, por lo tanto, el tratamiento debe limitarse hasta alcanzar un control de los síntomas. El tratamiento no debe prolongarse más de 4 semanas consecutivas y no debe utilizarse en cantidades superiores a 50 g/semana.

Población pediátrica

No se dispone de datos respecto al uso de Clobetasol 500 microgramos/ml solución tópica en niños y adolescentes. Clobetasol está contraindicado en niños menores de 2 años y no se recomienda en niños y adolescentes entre 2 y 18 años.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos no han identificado diferencias en las respuestas de los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes. Dado que es más frecuente que la función hepática o renal esté disminuida en los pacientes de edad avanzada, la eliminación del fármaco puede verse retrasada si se produce absorción sistémica. Por lo tanto, debe usarse la cantidad mínima durante el menor tiempo posible para lograr el beneficio clínico deseado.

Insuficiencia renal/hepática

En caso de absorción sistémica (cuando la aplicación se realiza sobre un área extensa durante un periodo prolongado), el metabolismo y la eliminación pueden retrasarse y

aumentar así el riesgo de toxicidad sistémica. Por lo tanto, debe usarse la cantidad mínima durante el menor tiempo posible para lograr el beneficio clínico deseado.

Forma de administración

Clobisdin 500 microgramos/ml solución cutánea se debe aplicar en forma de gotas directamente en el área afectada (mañana y noche) mediante un suave masaje hasta su completa absorción. Clobisdin 500 microgramos/ml solución cutánea debe distribuirse en el cuero cabelludo limpio. Se debe aconsejar a los pacientes que se laven las manos después de la aplicación de clobetasol propionato.

INTERACCIONES:

Se ha demostrado que la administración conjunta de los medicamentos que pueden inhibir el CYP3A4 (por ejemplo: ritonavir y itraconazol), inhiben el metabolismo de los corticosteroides, lo que aumenta la exposición sistémica. La medida en que esta interacción es clínicamente relevante depende de la dosis y la vía de administración de los corticosteroides y la potencia del inhibidor de CYP3A4.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas asociadas con el uso de clobetasol propionato en formulaciones durante los ensayos clínicos fueron reacciones en el lugar de aplicación incluyendo escozor (5%) y otras reacciones no especificadas (2%).

Lista tabulada de reacciones adversas.

Las reacciones adversas se clasifican por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: 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 ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por sistema orgánico	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras	Hipersensibilidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Atrofia cutánea
	Muy raras	Dermatitis no especificada, dermatitis de contacto, empeoramiento de la psoriasis, irritación de la piel, dolor cutáneo a la palpación
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Escozor en el lugar de aplicación, reacción inespecífica en el lugar de aplicación
	Muy raras	Eritema y prurito en el lugar de aplicación y dolor no especificado

Trastornos oculares	Poco frecuentes	Visión borrosa.
---------------------	-----------------	-----------------

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Al igual que con otros corticosteroides tópicos, el uso prolongado de cantidades altas, o el tratamiento de zonas extensas pueden dar lugar a una supresión adrenocortical. Este efecto es más probable que se produzca en niños y bebés, y en caso de utilizar un vendaje oclusivo.

El tratamiento intensivo y prolongado con corticosteroides de alta potencia, puede producir cambios atróficos locales en la piel, tales como adelgazamiento, estrías y trastornos vasculares como la dilatación de los vasos sanguíneos superficiales, pseudocicatrices estelares, úlceras y púrpura, particularmente cuando se utilizan vendajes oclusivos o cuando están afectados pliegues cutáneos.

En casos raros, el tratamiento de la psoriasis con corticosteroides (o su retirada) parece haber provocado la forma pustular de la enfermedad.

Existen informes de cambios en la pigmentación, hipertrichosis y rubor con esteroides tópicos.

Si apareciesen signos de hipersensibilidad, deberán interrumpirse las aplicaciones inmediatamente. Puede aparecer una exacerbación de los síntomas.

Otros efectos adversos locales asociados con los glucocorticosteroides incluyen dermatitis perioral, dermatitis tipo rosácea, retraso en la cicatrización de heridas, efecto rebote, el cual puede crear dependencia de los corticosteroides, y efectos en los ojos.

El aumento de la presión intraocular y el incremento del riesgo de cataratas y diabetes son efectos adversos conocidos de los glucocorticosteroides.

También puede producirse una alergia por contacto a Clobetasol o a alguno de sus excipientes. Si el producto no se usa de manera adecuada, se pueden enmascarar y/o agravar infecciones bacterianas, víricas, parasitarias y fúngicas. También se ha informado de casos de foliculitis.

Población pediátrica

Los niños son más propensos a la toxicidad sistémica de los corticosteroides tópicos, por su mayor proporción de superficie cutánea en relación al peso corporal

CONDICION DE VENTA: Con formula facultativa

NORMA FARMACOLÓGICA: 13.1.10.0.N10

3.1.13.12 DEXAMETASONA BASE + NISTATINA

Expediente : 20226638
Radicado : 20221078735
Fecha : 05/05/2022
Interesado : TECNOQUIMICAS S.A. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar y unificar sobre la Información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y otras), para el producto en mención, teniendo en cuenta que, una vez revisada la base de datos, no se encuentra concepto unificado y en negrilla en actas, para este principio activo, en la forma farmacéutica y vía de administración.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada mediante Radicado 20221078735, para la asociación a dosis fija de dexametasona base 0.25 mg + nistatina 100.000 UI óvulos en la indicación “*antimicótico, antiinflamatorio*”, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que a la luz del estado del arte no encuentra justificación de la presencia del corticoide para el tratamiento de la candidiasis vaginal, vulvar o vulvovaginal causadas por *Cándida albicans*, en la cual está indicada la nistatina, por lo anterior, recomienda llamar a revisión de oficio a los medicamentos que contengan dexametasona más nistatina o asociaciones similares de corticoide con antimicótico para uso vaginal, para que presenten evidencia clínica actualizada que justifique la asociación.

3.1.13.13 BISOPROLOL + AMLODIPINO

Expediente : 20219159
Radicado : 20211289605
Fecha : 21/12/2021
Interesado : UNINOVA S.A. / Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Solicitud: el Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicita al grupo de apoyo de la Comisión Revisora, conceptuar sobre el inserto allegado por el interesado, mediante radicado 20211289605 folio 229 – 236. Se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar y unificar sobre la Información farmacológica (contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y condición de venta y otras), para el producto en mención, teniendo en cuenta que, una vez revisada la base de datos, no se encuentra concepto unificado y en negrilla en actas, para estos principios activos, en la forma farmacéutica y vía de administración. Lo anterior para dar continuidad al estudio de la solicitud de registro sanitario nuevo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que la presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos bisoprolol + amlodipino en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Composición: Cada tableta contiene bisoprolol fumarato 10 mg + amlodipino besilato equivalente a amlodipino base 5 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Bisoprolol + Amlodipino está indicado para el tratamiento de la hipertensión como terapia de sustitución en pacientes adecuadamente controlados con los productos individuales administrados simultáneamente en el mismo nivel de dosis que en la combinación, pero como comprimidos separados.

Contraindicaciones

Bisoprolol + Amlodipino está contraindicado en pacientes con:

- insuficiencia cardíaca aguda o durante episodios de descompensación de la insuficiencia cardíaca que requieren terapia inotrópica intravenosa
- obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (por ejemplo, estenosis aórtica de alto grado)
- shock cardiogénico
- bloqueo AV de segundo o tercer grado (sin marcapasos)
- síndrome del seno enfermo
- bloqueo sinoatrial
- bradicardia sintomática
- hipotensión sintomática
- asma bronquial grave
- formas graves de enfermedad arterial oclusiva periférica o formas graves del síndrome de Raynaud
- feocromocitoma no tratado
- acidosis metabólica
- hipersensibilidad al bisoprolol, amlodipino, derivados de dihidropiridina o alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Debido al componente bisoprolol,

Bisoprolol + Amlodipino debe usarse con precaución en:

- Diabetes mellitus que muestra grandes fluctuaciones en los valores de glucosa en sangre; los síntomas de hipoglucemia (p. ej., taquicardia, palpitaciones o sudoración) pueden quedar enmascarados.

- **Ayuno estricto**
- **Terapia de desensibilización en curso:** Al igual que con otros betabloqueantes, el bisoprolol puede aumentar tanto la sensibilidad a los alérgenos como la gravedad de las reacciones anafilácticas. El tratamiento con epinefrina puede no siempre producir el efecto terapéutico esperado.
- **Bloqueo AV de primer grado**
- **Angina de Prinzmetal**
- **Enfermedad arterial periférica oclusiva** (puede producirse un agravamiento de los síntomas, especialmente al iniciar el tratamiento)

A los pacientes con psoriasis o con antecedentes de psoriasis solo se les deben administrar betabloqueantes (por ejemplo, bisoprolol) después de evaluar cuidadosamente los beneficios frente a los riesgos.

Bajo tratamiento con bisoprolol, los síntomas de tirotoxicosis pueden quedar enmascarados. En pacientes con feocromocitoma, no debe administrarse bisoprolol hasta que se haya completado el bloqueo de los receptores alfa. En pacientes sometidos a anestesia general, el betabloqueo reduce la incidencia de arritmias e isquemia miocárdica durante la inducción anestésica, la intubación y el postoperatorio. Actualmente se recomienda continuar el betabloqueo de mantenimiento durante el perioperatorio. El anestesista debe ser consciente del betabloqueo debido a la posibilidad de interacciones con otros fármacos, que pueden provocar bradiarritmias, atenuación de la taquicardia refleja y disminución de la capacidad refleja para compensar la pérdida sanguínea. Si se considera necesario retirar el tratamiento con betabloqueantes antes de la cirugía, debe hacerse de forma gradual y completarse aproximadamente 48 horas antes de la anestesia.

Aunque los betabloqueantes cardioselectivos (beta1) pueden tener un menor efecto sobre la función pulmonar que los betabloqueantes no selectivos, al igual que con todos los betabloqueantes, estos deben evitarse en pacientes con enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, a menos que existan razones clínicas de peso para su uso. En tales casos, Bisoprolol + Amlodipino puede utilizarse con precaución. En el asma bronquial u otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas que pueden causar síntomas, se recomienda el tratamiento broncodilatador.

Ocasionalmente, puede producirse un aumento de la resistencia de las vías respiratorias en pacientes con asma, requiriendo una dosis más alta de estimulantes beta2.

Población pediátrica:

No hay experiencia con Bisoprolol + Amlodipino en niños y adolescentes; por lo tanto, su uso no puede ser recomendado.

Embarazo, Lactancia y Fertilidad

Embarazo

El bisoprolol tiene efectos farmacológicos que pueden causar efectos perjudiciales en el embarazo y/o el feto/recién nacido. En general, los bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos reducen la perfusión placentaria, lo que se ha asociado con retraso del crecimiento, muerte intrauterina, aborto espontáneo y parto prematuro. Pueden presentarse efectos adversos (p. ej., hipoglucemia y bradicardia) en el feto y el recién nacido. Si es necesario el tratamiento con bloqueadores de los receptores β -adrenérgicos, son preferibles los bloqueadores de los receptores β - selectivos.

No se ha establecido la seguridad del amlodipino durante el embarazo humano. Estudios reproductivos en ratas no han mostrado toxicidad por amlodipino, salvo retraso en la fecha del parto y prolongación del trabajo de parto en dosis 50 veces superiores a la dosis máxima recomendada para humanos.

No se recomienda el uso de Bisoprolol + Amlodipino durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario. Si se considera necesario el tratamiento con Bisoprolol + Amlodipino, se debe monitorizar estrechamente el flujo sanguíneo uteroplacentario y el crecimiento fetal. En caso de efectos adversos para el embarazo o el feto, se debe considerar un tratamiento alternativo. El recién nacido debe ser monitorizado estrechamente. Generalmente, se esperan síntomas de hipoglucemia y bradicardia durante los primeros 3 días.

Lactancia

Se desconoce si el bisoprolol se excreta en la leche materna.

El amlodipino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha estimado con un rango Inter cuartil del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto del amlodipino en los lactantes. Por lo tanto, no se recomienda la administración de Bisoprolol + Amlodipino durante la lactancia.

Fertilidad

No se conocen datos sobre fertilidad en humanos para el producto combinado. Se han descrito cambios bioquímicos reversibles en los espermatozoides en algunos pacientes tratados con bloqueadores de los canales de calcio. Sin embargo, los datos clínicos sobre el posible efecto del amlodipino en la fertilidad son insuficientes.

El bisoprolol no tuvo influencia sobre la fertilidad ni sobre el rendimiento reproductivo general en estudios con animales, mientras que el amlodipino mostró en una investigación publicada efectos adversos sobre los parámetros de fertilidad masculina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Bisoprolol + Amlodipino puede tener una influencia menor o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Algunas reacciones adversas a Bisoprolol + Amlodipino, por ejemplo, mareos, dolor de cabeza o fatiga, pueden afectar la capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar

y, por lo tanto, pueden constituir un riesgo en situaciones en las que estas capacidades son de especial importancia, por ejemplo, conducir o utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia utilizada de aquí en adelante:

Muy común	($\geq 1/10$)
Común	($\geq 1/100$, < 1/10)
Poco común	($\geq 1/1.000$, < 1/100)
Raro	($\geq 1/10.000$, < 1/1.000)
Muy raro	(< 1/10.000)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras	Leucopenia, trombocitopenia
-----------	-----------------------------

Trastornos del sistema inmunológico

Raras	Reacciones alérgicas, que afectan principalmente a la piel
-------	--

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Muy raras	Hiperglucemia
-----------	---------------

Trastornos psiquiátricos

Poco común	Insomnio, cambios de humor (incluida ansiedad), depresión, trastorno del sueño
Raro	Pesadillas, alucinaciones, confusión

Trastornos del sistema nervioso

Común	Mareos*, dolor de cabeza*, somnolencia*
Poco común	Hipoestesia, parestesia, disgeusia, temblor
Muy raro	Neuropatía periférica

Trastornos oculares

Poco común	Alteración visual (incluida diplopía)
Raro	Disminución de la secreción lagrimal (tener presente si el paciente usa lentes de contacto)

Muy raro	Conjuntivitis
----------	---------------

Trastornos del oído y del laberinto

Poco común	Tinnitus
Raro	Trastornos auditivos

Trastornos cardíacos

Común	Palpitaciones, bradicardia*
Poco común	Alteraciones de la conducción auriculoventricular, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca preexistente, bradicardia**
Muy raro	Infarto de miocardio, arritmia

*Se aplica únicamente a la indicación de segunda línea.

**Se aplica únicamente a la terapia de sustitución (indicación de tercera línea)

Trastornos vasculares

Común	Enrojecimiento, sensación de frío y entumecimiento en las extremidades.
Poco común	Hipotensión, síncope
Muy raro	Vasculitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco común	Disnea, broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva, rinitis
Raro	Rinitis alérgica
Muy raro	Tos

Trastornos gastrointestinales

Común	Molestias gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal.
Poco común	Dispepsia, boca seca
Muy raro	Gastritis, hiperplasia gingival, pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Raro	Hepatitis**
Muy raro	Ictericia**

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco común	Alopecia, decoloraciones en la piel, hiperhidrosis, prurito, exantema.
Muy raro	Angioedema, urticaria, dermatitis exfoliativa, psoriasis (trastornos cutáneos similares a la psoriasis o psoriasis agravada), eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, fotosensibilidad.
No conocida	Necrólisis epidérmica tóxica

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Poco común	Artralgia, mialgia, debilidad muscular, calambres musculares, dolor de espalda.
Muy raro	Hipertonía muscular

Trastornos renales y urinarios

Poco común Polaquiuria, trastorno de la micción, nicturia

Trastornos del sistema reproductor y de la mama

Poco común Disfunción eréctil, ginecomastia

Trastornos generales

Común Edema (p. ej. edema de tobillo), fatiga*

Poco común Astenia*, dolor en el pecho, dolor, malestar

Investigaciones complementarias

Poco común Aumento de peso, disminución de peso

Raro Incremento de triglicéridos, incremento de enzimas hepáticas (ALAT, ASAT)

*Estos síntomas aparecen especialmente al inicio de la terapia. Generalmente son leves y suelen desaparecer en 1-2 semanas.

** En la mayoría de los casos con colestasis.

Ante el primer signo de cualquier reacción adversa al medicamento, el paciente debe buscar atención médica de inmediato.

Informe cualquier sospecha de reacción adversa al medicamento a ICSR_SEA@merckgroup.com y a la FDA: www.fda.gov.ph.

Sobredosis:

Síntomas de sobredosis de bisoprolol.

Los signos más comunes que se esperan tras una sobredosis de un betabloqueante son bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, insuficiencia cardíaca aguda e hipoglucemia. Existe una amplia variación interindividual en la sensibilidad y las reacciones a una sola dosis alta de bisoprolol, y los pacientes con insuficiencia cardíaca probablemente sean muy sensibles.

Síntomas de sobredosis de amlodipino.

Los datos disponibles sugieren que una sobredosis grave podría provocar vasodilatación periférica excesiva y posiblemente taquicardia refleja. Se han reportado casos de hipotensión sistémica marcada y probablemente prolongada, que pueden llegar al shock, con desenlace fatal.

Se ha reportado raramente edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de una sobredosis de amlodipino, que puede manifestarse con un inicio tardío (24-48 horas después de la ingestión) y requerir soporte ventilatorio. Las medidas de reanimación tempranas (incluida la sobrecarga de líquidos) para mantener la perfusión y el gasto cardíaco pueden ser factores desencadenantes.

Tratamiento.

En general, si se produce una sobredosis, se recomienda suspender el tratamiento con Bisoprolol + Amlodipino e instaurar un tratamiento de soporte y sintomático que incluya un control frecuente de la función cardíaca y respiratoria.

Con base en las acciones farmacológicas esperadas y las recomendaciones para otros betabloqueantes o antagonistas del calcio del tipo dihidropiridínico, se pueden considerar las siguientes medidas generales cuando estén clínicamente justificadas:

Bradicardia: Administrar atropina intravenosa. Si la respuesta es insuficiente, se puede administrar isoprenalina u otro agente con propiedades cronotrópicas positivas con precaución. En algunas circunstancias, puede ser necesaria la inserción de un marcapasos transvenoso.

Hipotensión: Se deben administrar líquidos intravenosos o vasopresores. El glucagón intravenoso puede ser útil.

Bloqueo AV (segundo o tercer grado): los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente y tratados con infusión de isoprenalina o marcapasos temporal.

Empeoramiento agudo de la insuficiencia cardíaca: Administrar diuréticos iv, agentes inotrópicos positivos, agentes vasodilatadores.

Broncoespasmo: Administrar terapia broncodilatadora como isoprenalina, fármacos β - simpaticomiméticos y/o teofilina.

Hipoglucemia: Administrar glucosa intravenosa.
El bisoprolol o el amlodipino son difícilmente dializables.

Interacciones:

Interacciones medicamentosas

Combinaciones no recomendadas

- **Antagonistas del calcio del tipo verapamilo y en menor medida del tipo diltiazem:** En combinación con bisoprolol, influencia negativa sobre la contractilidad, la conducción auriculoventricular y la presión arterial.

La administración intravenosa de verapamilo en pacientes en tratamiento con betabloqueantes puede provocar hipotensión grave y bloqueo auriculoventricular.

- **Antihipertensivos de acción central como clonidina, metildopa, moxonidina y rilmenidina:** El uso concomitante de antihipertensivos de acción central con bisoprolol puede provocar una reducción de la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco, así como vasodilatación. La retirada brusca, sobre todo antes de la interrupción de los betabloqueantes, puede aumentar el riesgo de hipertensión de rebote.

Combinaciones que deben utilizarse con precaución

El metabolismo de amlodipino tiene lugar a través de la vía principal de las isoenzimas CYP3A4 del sistema del citocromo P450.

- **Inhibidores del CYP3A4:** Se puede esperar que el uso concomitante de amlodipino con inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 (p. ej., inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como eritromicina o claritromicina, verapamilo o diltiazem) aumente las concentraciones plasmáticas de amlodipino en un grado clínicamente relevante.
- **Inductores del CYP3A4:** Tras la administración conjunta de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe controlar la presión arterial y considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., rifampicina, hypericum perforatum).
- **Simvastatina:** La combinación con amlodipino puede provocar un aumento del nivel plasmático de simvastatina. No se recomiendan dosis de simvastatina superiores a 20 mg al día en pacientes tratados con amlodipino.
- **Medicamentos antiarrítmicos de clase I** (p. ej., quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona): en combinación con bisoprolol, puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción auriculoventricular y el efecto inotrópico negativo.
- **Medicamentos antiarrítmicos de clase III** (p. ej., amiodarona): en combinación con bisoprolol, puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción auriculoventricular.
- **Medicamentos parasimpaticomiméticos:** el uso concomitante con bisoprolol puede aumentar el tiempo de conducción auriculoventricular y, por lo tanto, el riesgo de bradicardia.
- **Las preparaciones tópicas que contienen betabloqueantes** (p. ej., gotas oftálmicas para el tratamiento del glaucoma) pueden contribuir a los efectos sistémicos del bisoprolol.
- **Insulina y antidiabéticos orales:** En combinación con bisoprolol, puede intensificarse el efecto hipoglucemiante. El bloqueo de los betaadrenoceptores puede enmascarar los síntomas de hipoglucemia.
- **Anestésicos:**
En combinación con bisoprolol, puede atenuarse la taquicardia refleja y aumentar el riesgo de hipotensión.
- **Glucósidos cardíacos (digitales):** El uso concomitante con bisoprolol puede provocar una reducción de la frecuencia cardíaca o un aumento del tiempo de conducción auriculoventricular.
- **Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)** pueden reducir el efecto hipotensor del bisoprolol.
- **Los agentes beta- simpaticomiméticos** (p. ej., isoprenalina, dobutamina) utilizados en combinación con bisoprolol pueden reducir el efecto de ambos agentes.
- **Simpaticomiméticos que activan los receptores adrenérgicos beta y alfa** (p. ej., norepinefrina, epinefrina): la combinación con bisoprolol puede desenmascarar los efectos vasoconstrictores mediados por los receptores adrenérgicos alfa de estos agentes, lo que lleva a un aumento de la presión arterial. Se considera que dichas interacciones son más probables con betabloqueantes no selectivos.

- Agentes antihipertensivos, así como otros medicamentos con potencial para reducir la presión arterial (p. ej., antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas): mayor riesgo de hipotensión.

- Existe un riesgo de aumento de los niveles sanguíneos de tacrolimus cuando se coadministra con amlodipino, pero el mecanismo farmacocinético de esta interacción no se comprende por completo.

Para evitar la toxicidad del tacrolimus, la administración de amlodipino a un paciente tratado con tacrolimus requiere la monitorización de los niveles sanguíneos de tacrolimus y el ajuste de la dosis de tacrolimus cuando sea apropiado.

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos ni en otras poblaciones, con la excepción de pacientes con trasplante renal, en quienes se observaron aumentos variables de la concentración mínima de ciclosporina (promedio de 0 % a 40 %). Se debe considerar la monitorización de los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal que reciben amlodipino, y se deben realizar reducciones de dosis de ciclosporina según sea necesario.

Combinaciones a considerar

- La mefloquina puede aumentar el riesgo de desaceleración de la frecuencia cardíaca (bradicardia), si se usa en combinación con bisoprolol.
- Inhibidores de la monoaminoxidasa (excepto inhibidores de la MAO-B): mayor efecto hipotensor de los betabloqueantes, pero también riesgo de crisis hipertensiva.
- Derivados de la ergotamina: en combinación con bisoprolol, exacerbación de trastornos circulatorios periféricos.

Posología y forma de administración

Posología y administración

Bisoprolol + Amlodipino está indicado en pacientes cuya presión arterial está adecuadamente controlada con productos monocomponentes administrados por separado en las mismas dosis que la combinación de dosis fija recomendada.

La dosis diaria recomendada es un comprimido de la concentración indicada.

Modificaciones posteriores de dosis, deberán realizarse con los principios activos en comprimidos separados; una vez definida las dosis individuales, pasar al comprimido de asociación a dosis fija, siempre y cuando exista el preparado con concentraciones iguales. Bisoprolol + Amlodipino está indicado en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con bisoprolol o amlodipino solos.

El tratamiento con Bisoprolol + Amlodipino se inicia con la dosis mínima de Bisoprolol + Amlodipino de 5 mg/5 mg durante las primeras 6 semanas. Después de 6 semanas, la dosis para pacientes con presión arterial no controlada puede aumentarse a Bisoprolol + Amlodipino de 5 mg/10 mg o Bisoprolol + Amlodipino de 10 mg/5 mg, según la

tolerabilidad. Después de otras 6 semanas, la dosis para pacientes con presión arterial no controlada puede aumentarse a Bisoprolol + Amlodipino de 10 mg/10 mg. En pacientes que no toleran la dosis aumentada, se debe ajustar la dosis a la dosis anterior. La dosis diaria recomendada es un comprimido de la dosis indicada.

El tratamiento con Bisoprolol + Amlodipino no debe suspenderse bruscamente, ya que la suspensión repentina de bisoprolol puede provocar un empeoramiento transitorio del cuadro clínico. Especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica, el tratamiento no debe suspenderse repentinamente. Se recomienda una reducción gradual de la dosis diaria.

Pacientes de edad avanzada:

No se requiere ajuste de dosis. Sin embargo, se recomienda precaución al aumentar la dosis.

Los ajustes de dosis, deberán realizarse con especial precaución con los principios activos en comprimidos separados; una vez definida las dosis individuales, pasar al comprimido de asociación a dosis fija, siempre y cuando exista el preparado con concentraciones iguales.

Pacientes pediátricos:

No existe experiencia con Bisoprolol + Amlodipino en la población pediátrica. Por lo tanto, no se recomienda su uso.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 20 mL/min), la dosis diaria del componente bisoprolol de Bisoprolol + Amlodipino no debe superar los 10 mg.

Insuficiencia hepática

En caso de insuficiencia hepática grave, la dosis diaria del componente bisoprolol en Bisoprolol + Amlodipino no debe superar los 10 mg.

Debido al componente amlodipino, en caso de insuficiencia hepática, se debe tener especial precaución cuando se administra Bisoprolol + Amlodipino.

Por tanto, se debe tener extrema precaución al administrar la asociación en pacientes con insuficiencia hepática.

Administración

Los comprimidos se toman por la mañana, con o sin alimentos. Se tragan con un poco de líquido y no se mastican.

Vía de administración: Vía oral

Condición de Venta: Con Fórmula Médica

Norma Farmacológica: 7.3.0.0.N30

3.1.13.14 DAPAGLIFOZINA

Expediente : 20240177
Radicado : 20221240067
Fecha : 22/11/2022
Interesado : AUROBINDO PHARMA COLOMBIA S.A.S

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la información farmacológica del principio activo Dapagliflozina en forma farmacéutica tabletas recubiertas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que la presente unificación aplica para todos los productos con principio activo dapagliflozina en las siguientes concentraciones y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada tableta recubierta contiene 5 mg de dapagliflozina

Cada tableta recubierta contiene 10 mg de dapagliflozina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones

Diabetes mellitus tipo 2

Dapagliflozina está indicado como:

- **Monoterapia:** Dapagliflozina está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.

- **Adición al tratamiento con otros fármacos:** Dapagliflozina está indicado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglucemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control glicémico.

Falla cardíaca

Dapagliflozina está indicado en pacientes adultos como tratamiento complementario a la terapia estándar para el tratamiento de la falla cardíaca sintomática, que vengán siendo controlados con terapia de base y con niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético.

105

Acta No. 09 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Enfermedad renal crónica

Dapagliflozina está indicado en pacientes adultos como tratamiento de la enfermedad renal crónica en riesgo de progresión

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes.

Está contraindicado en pacientes en diálisis.

Precauciones y advertencias:

General

Dapagliflozina no debería utilizarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Deterioro renal

Debido a experiencia limitada, no se recomienda iniciar tratamiento con dapagliflozina en pacientes con GFR < 25 mL/min.

La eficacia para la disminución de la glucosa de dapagliflozina es dependiente de la función renal, y se reduce en pacientes con GFR < 45 mL/min y está probablemente ausente en pacientes con deterioro renal severo.

En un estudio en pacientes con diabetes mellitus Tipo 2 con deterioro renal moderado (GFR < 60 mL/min), una proporción más alta de pacientes tratados con dapagliflozina presentó reacciones adversas de incremento en creatinina, fósforo, Hormona paratiroidea (PTH) e hipotensión, en comparación con el placebo.

Deterioro hepático

Existe experiencia limitada en estudios clínicos en pacientes con deterioro hepático. La exposición a dapagliflozina se incrementa en pacientes con deterioro hepático severo.

Se han notificado elevaciones de las transaminasas hepáticas en pacientes tratados con dapagliflozina en ensayos clínicos; sin embargo, no se ha establecido una relación causal con la dapagliflozina.

Uso en pacientes en riesgo de agotamiento de volumen y/o hipotensión

Debido a su mecanismo de acción, dapagliflozina incrementa la diuresis lo cual puede llevar a la modesta disminución en presión sanguínea observada en estudios clínicos. Ésta puede ser más pronunciada en pacientes con concentraciones de glucosa en sangre muy altas.

Debería tenerse precaución en pacientes en quienes una caída inducida por dapagliflozina en la presión sanguínea podría plantear un riesgo, tales como pacientes en terapia con antihipertensivos con una historia de hipotensión o pacientes adultos mayores.

En caso de enfermedades intercurrentes que pueden llevar a agotamiento de volumen (por ejemplo, enfermedad gastrointestinal), se recomienda monitoreo cuidadoso del estatus de volumen (por ejemplo, examen físico, medidas de presión sanguínea, ensayos de laboratorio que incluyen hematocrito y electrolitos). La interrupción temporal del tratamiento con dapagliflozina se recomienda para pacientes quienes desarrollan agotamiento de volumen hasta que se corrija el agotamiento.

Cetoacidosis diabética

Raros casos de Cetoacidosis diabética (DKA), que incluyen casos potencialmente fatales y fatales, se han reportado en pacientes tratados con inhibidores del Cotransportador sodio - glucosa 2 (SGLT2), incluyendo dapagliflozina. En una serie de casos, la presentación de la enfermedad fue atípica con valores de glucosa en sangre incrementados solamente de forma moderada, por debajo de 14 mmol/L (250 mg/dL).

El riesgo de cetoacidosis diabética debe considerarse en el evento de síntomas no específicos tal como náuseas, vómito, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Los pacientes deberían ser valorados en cuanto a cetoacidosis de forma inmediata si ocurren estos síntomas, independiente del nivel de glucosa en sangre.

En pacientes donde se sospecha o diagnostica DKA, el tratamiento con dapagliflozina debería detenerse de forma inmediata.

El tratamiento debería interrumpirse en pacientes quienes se hospitalizan por procedimientos quirúrgicos mayores o enfermedades médicas graves y agudas. El monitoreo de cetonas se recomienda en estos pacientes. Se prefiere la medición de los niveles de cetona en sangre que en orina. El tratamiento con dapagliflozina puede reiniciarse cuando los valores de cetona sean normales y la condición del paciente se haya estabilizado.

Antes de iniciar dapagliflozina, los factores en la historia del paciente que pueden predisponer a cetoacidosis deberían considerarse.

Pacientes quienes pueden estar en mayor riesgo de DKA incluyen pacientes con una baja reserva de la función de células beta (por ejemplo, pacientes con diabetes tipo 2 con bajo Péptido C o Diabetes autoinmune latente en adultos (LADA) o pacientes con una historia de pancreatitis), pacientes con condiciones que llevan a ingesta de alimentos restringida o deshidratación severa, pacientes para quienes se reducen las dosis de insulina y pacientes con incremento en requerimientos de insulina debido a enfermedad médica aguda, cirugía o abuso de alcohol. Deberían utilizarse inhibidores de SGLT2 con precaución en estos pacientes.

No se recomienda el reinicio del tratamiento con inhibidores de SGLT2 en pacientes que experimentan DKA mientras están en tratamiento con el inhibidor de SGLT2, a menos que se identifique otro claro factor precipitante y se resuelva.

En los estudios de diabetes mellitus tipo 1 con dapagliflozina, se reportó DKA con frecuencia común. Dapagliflozina no debería utilizarse para tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1.

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

Casos post mercadeo de fascitis necrotizante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) se han reportado en pacientes femeninas y masculinos que toman inhibidores de SGLT2. Esto es un evento raro pero grave y potencialmente fatal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento con antibióticos.

A los pacientes se les debería advertir buscar atención médica en caso de que experimenten una combinación de síntomas de dolor, dolor a la palpación, eritema, o hinchazón en el área genital o perineal, con fiebre o malestar. Sea consciente de que infección urogenital o absceso del perineo pueden preceder a la fascitis necrotizante. Si se sospecha gangrena de Fournier, Dapagliflozina debería suspenderse y debería instituirse pronto tratamiento (que incluya antibióticos y debridación quirúrgica).

Infecciones del tracto urinario

La excreción urinaria de glucosa puede estar asociada con un incremento en el riesgo de infección del tracto urinario; por lo tanto, la interrupción temporal de dapagliflozina debería considerarse al tratar pielonefritis o urosepsis.

Adultos mayores (≥ 65 años)

Los pacientes adultos mayores pueden estar en mayor riesgo de agotamiento de volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos.

Es más probable que los pacientes adultos mayores presenten deterioro de la función renal, y/o sean tratados con productos medicinales antihipertensivos que pueden causar cambios en la función renal tal como Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE-I) y Bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARB) tipo 1. Para los pacientes adultos mayores aplican las mismas recomendaciones en cuanto a función renal que para todos los pacientes.

Insuficiencia cardiaca

La experiencia con dapagliflozina en clase IV de la NYHA es limitada.

Cardiomiopatía infiltrativa

Pacientes con cardiomiopatía infiltrativa no han sido estudiados.

Enfermedad renal crónica

No existe ninguna experiencia con dapagliflozina para el tratamiento de enfermedad renal crónica en pacientes sin diabetes quienes no presenten albuminuria. Los pacientes con albuminuria pueden beneficiarse más del tratamiento con dapagliflozina.

Aumento del hematocrito

Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con dapagliflozina. Los pacientes con elevaciones pronunciadas del hematocrito deben ser monitorizados e investigados para detectar enfermedades hematológicas subyacentes.

Amputaciones de miembros inferiores

Un incremento en casos de amputación de miembros inferiores (principalmente de los dedos de los pies) se ha observado en estudios clínicos a largo plazo en diabetes mellitus Tipo 2 con Inhibidores de SGLT2. No se conoce si esto constituye un efecto de clase. Es importante aconsejar a los pacientes con diabetes sobre el cuidado preventivo de rutina de los pies.

Valoraciones de orina en laboratorio

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que toman dapagliflozina presentarán ensayo positivo para glucosa en su orina.

Lactosa

Las tabletas contienen lactosa. Los pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a galactosa, deficiencia total de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deberían tomar este producto medicinal.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe ningún dato del uso de dapagliflozina en mujeres embarazadas. Estudios en ratas han mostrado toxicidad para el riñón en desarrollo en el periodo de tiempo que corresponde al segundo y tercer trimestre del embarazo humano. Por lo tanto, el uso de dapagliflozina no se recomienda durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Cuando se detecte el embarazo, el tratamiento con dapagliflozina debería suspenderse.

Lactancia materna

No se conoce si dapagliflozina y/o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Los datos farmacodinámicos / toxicológicos disponibles en animales han mostrado excreción de dapagliflozina / metabolitos en la leche, así como también efectos mediados farmacológicamente en la descendencia lactante. No puede excluirse un riesgo para los neonatos / infantes. Dapagliflozina no debería utilizarse durante la lactancia materna.

Fertilidad

El efecto de dapagliflozina sobre la fertilidad en humanos no ha sido estudiado. En ratas macho y hembra, dapagliflozina no mostró ningún efecto sobre la fertilidad a ninguna dosis ensayada.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

Sin embargo, se debe aconsejar a los pacientes que tomen precauciones al conducir u operar un vehículo o maquinaria potencialmente peligrosa debido al elevado riesgo de reacciones adversas relacionadas con la reducción del volumen intravascular, como mareos posturales, y al riesgo de hipoglucemia cuando Dapaglifloina se utiliza como tratamiento complementario con insulina o un secretagogo de insulina.

Dosificación

Diabetes mellitus Tipo 2

La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día.

Cuando se usa dapagliflozina en combinación con insulina o un secretagogo de insulina, tal como una sulfonilurea, una dosis más baja de insulina o de secretagogo de insulina puede considerarse para reducir el riesgo de hipoglicemia.

Insuficiencia cardiaca

La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día.

Enfermedad renal crónica

La dosis recomendada es de 10 mg de dapagliflozina una vez al día.

Poblaciones especiales

Deterioro renal

No se requiere ningún ajuste de dosis con base en la función renal.

Debido a experiencia limitada, no se recomienda iniciar tratamiento con dapagliflozina en pacientes con GFR < 25 mL/min.

En pacientes con diabetes mellitus Tipo 2, la eficacia para disminución de la glucosa de dapagliflozina se reduce cuando la Tasa de filtración glomerular (GFR) es < 45 mL/min y está probablemente ausente en pacientes con deterioro renal severo. Por lo tanto, en caso de que la GFR caiga por debajo de 45 mL/min, debería considerarse tratamiento adicional para disminución de la glucosa en pacientes con diabetes mellitus Tipo 2 en caso de que sea necesario control adicional de la glicemia.

Deterioro hepático

No es necesario ningún ajuste de dosis para pacientes con deterioro hepático leve o moderado. En pacientes con deterioro hepático severo, se recomienda una dosis inicial de 5 mg. Si es bien tolerada, la dosis puede incrementarse hasta 10 mg cuando sea indicado.

Adultos mayores (≥ 65 años)

No se recomienda ningún ajuste de dosis con base en la edad.

Población pediátrica

No se requiere ningún ajuste de dosis para el tratamiento de diabetes mellitus Tipo 2 en niños con edad de 10 años y mayores. No hay datos disponibles para niños por debajo de 10 años de edad.

La seguridad y eficacia de dapagliflozina en niños con edad de 0 a < 18 años aún no han sido establecidas. No hay datos disponibles.

Método de administración

Dapagliflozina puede tomarse de forma oral una vez al día en cualquier momento del día con o sin alimento. Las tabletas deben tragarse enteras.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

Dapagliflozina puede aumentar el efecto diurético de la tiazida y diuréticos de asa y puede aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Insulina y secretagogos de insulina

La insulina y secretagogos de insulina, tal como sulfonilureas, causan hipoglicemia. Por lo tanto, una dosis más baja de insulina o de un secretagogo de insulina puede requerirse para reducir el riesgo de hipoglicemia cuando se utiliza en combinación con dapagliflozina en pacientes con diabetes mellitus Tipo 2.

Interacciones farmacocinéticas

El metabolismo de dapagliflozina es principalmente mediante conjugación con glucurónido mediada por UDP glucuronosiltransferasa 1A9 (UGT1A9).

En estudios *in vitro*, dapagliflozina no inhibió el citocromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ni indujo CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Por lo tanto, no se espera que dapagliflozina altere la depuración metabólica de productos medicinales coadministrados que se metabolizan por medio de estas enzimas.

Efecto de otros productos medicinales sobre dapagliflozina

Estudios de interacción efectuados en sujetos saludables, que utilizan principalmente un diseño de dosis única, sugieren que la farmacocinética de dapagliflozina no se ve alterada por la Metformina, pioglitazona, sitagliptina glimepirida, voglibosa, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, o simvastatina.

A continuación de la coadministración de dapagliflozina con rifampicina (un inductor de diversos transportadores activos y enzimas que metabolizan fármacos) se observó una disminución de 22 % en la exposición sistémica (AUC) a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa en 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis. No se espera un efecto clínicamente relevante con otros inductores (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital).

A continuación de la coadministración de dapagliflozina con ácido mefenámico (un inhibidor de UGT1A9), se observó un incremento de 55 % en la exposición sistémica a dapagliflozina, pero sin ningún efecto clínicamente significativo sobre la excreción urinaria de glucosa a 24 horas. No se recomienda ningún ajuste de dosis.

Evaluación in vitro de interacciones

El metabolismo de la dapagliflozina está mediado principalmente por la conjugación glucurónica dependiente de UGT1A9. El metabolito principal, dapagliflozina 3-O-glucurónido, no inhibe el SGLT2.

En estudios in vitro, ni la dapagliflozina ni su 3-O-glucurónido inhibieron el CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ni 3A4, ni indujeron el CYP1A2, 2B6 ni 3A4. La dapagliflozina es un sustrato débil del transportador activo de la glucoproteína P (P-gp) y el 3-O-glucurónido de dapagliflozina es un sustrato del transportador activo OAT3. La dapagliflozina o el 3-O-glucurónido de dapagliflozina no inhibieron significativamente los transportadores activos de P-gp, OCT2, OAT1 u OAT3. En general, es poco probable que la dapagliflozina afecte la farmacocinética de medicamentos administrados simultáneamente que sean sustratos de P-gp, OCT2, OAT1 u OAT3.

Efecto de dapagliflozina sobre otros productos medicinales

Dapagliflozina puede incrementar la excreción renal de litio y los niveles de litio en sangre pueden disminuir. La concentración sérica de litio debería monitorearse de manera más frecuente después del inicio de dapagliflozina y los cambios de dosis. Refiera por favor el paciente al médico que prescribió litio con el fin de monitorear la concentración sérica de litio. En estudios de interacción efectuados en sujetos saludables, utilizando principalmente un diseño de dosis única, dapagliflozina no alteró la farmacocinética de Metformina, pioglitazona, sitagliptina, glimepirida, hidroclorotiazida, bumetanida, valsartán, digoxina (un sustrato de Pgp) o warfarina (S-warfarina, un sustrato de CYP2C9), o los efectos anticoagulantes de la warfarina según se midieron por medio de INR. La combinación de una dosis única de dapagliflozina de 20 mg y simvastatina (un sustrato de CYP3A4) resultó en un incremento de 19 % en el AUC de simvastatina y un incremento de 31 % en el AUC de ácido de simvastatina. El incremento en las exposiciones de simvastatina y ácido de simvastatina no se considera clínicamente relevante.

Interferencia con el ensayo de 1,5-anidroglicitol (1,5-AG)

No se recomienda el monitoreo del control de glicemia con el ensayo de 1,5-AG ya que las medidas de 1,5-AG no son confiables en la valoración del control de glicemia en pacientes que toman Inhibidores de SGLT2. Se aconseja el uso de métodos alternativos para monitorear el control de la glicemia.

Interacciones farmacoconductuales

No se han estudiado específicamente los efectos del tabaquismo, la dieta y el consumo de alcohol sobre la farmacocinética de la dapagliflozina.

Población pediátrica

Estudios de interacción se ha llevado a cabo solamente en adultos.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Diabetes mellitus Tipo 2

En los estudios clínicos en diabetes tipo 2, más de 15,000 pacientes han sido tratados con dapagliflozina.

La valoración primaria de seguridad y tolerabilidad se efectuó en un análisis conjunto especificado previamente de 13 estudios a corto plazo (hasta 24 semanas) controlados por placebo con 2,360 sujetos tratados con dapagliflozina de 10 mg y 2,295 tratados con placebo. En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en diabetes mellitus Tipo 2 (estudio DECLARE), 8,574 pacientes recibieron dapagliflozina de 10 mg y 8,569 recibieron placebo durante una mediana de tiempo de exposición de 48 meses. En total, se presentaron 30,623 pacientes año de exposición a dapagliflozina.

Las reacciones adversas reportadas de manera más frecuente a través de los estudios clínicos fueron las infecciones genitales.

Insuficiencia cardiaca

En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (estudio DAPA-HF), 2,368 pacientes fueron tratados con dapagliflozina de 10 mg y 2,368 pacientes con placebo durante una mediana de tiempo de exposición de 18 meses. La población de pacientes incluyó pacientes con diabetes mellitus Tipo 2 y sin diabetes, y pacientes con $\text{eGFR} \geq 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$. En el estudio de resultados cardiovasculares de dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ventricular izquierda $> 40 \%$ (DELIVER), 3,126 pacientes fueron tratados con dapagliflozina de 10 mg y 3,127 pacientes con placebo durante una mediana de tiempo de exposición de 27 meses. La población de pacientes incluyó pacientes con diabetes mellitus Tipo 2 y sin diabetes, y pacientes con $\text{eGFR} \geq 25 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.

El perfil de seguridad general de dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardiaca fue consistente con el perfil de seguridad conocido de dapagliflozina.

Enfermedad renal crónica

En el estudio de resultados renales de dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica (DAPA-CKD), 2,149 pacientes fueron tratados con dapagliflozina de 10 mg y 2,149 pacientes con placebo durante una mediana de tiempo de exposición de 27 meses. La población de pacientes incluyó pacientes con diabetes mellitus Tipo 2 y sin diabetes, con $\text{eGFR} \geq 25 \text{ a } \leq 75 \text{ mL/min/1.73 m}^2$. El tratamiento se continuaba si eGFR caía a niveles por debajo de $25 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.

El perfil de seguridad general de dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal crónica fue consistente con el perfil de seguridad conocido de dapagliflozina.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en los estudios clínicos controlados con placebo y vigilancia post mercadeo. No se encontró que ninguna estuviera relacionada con la dosis. Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican de acuerdo a la frecuencia y Sistema órgano clase (SOC). Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo a la siguiente convención: Muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy rara ($< 1/10,000$), y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas en estudios clínicos controlados con placebo^a y experiencia poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes*	Poco frecuentes**	Raros	Muy raros
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas ^{*,b,c} Infección del tracto urinario ^{*,b,d}	Infección por hongos ^{**}		Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier) ^{b,i}

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con SU o insulina) ^b		Depleción del volumen ^{b,e} Sed ^{**}	Cetoacidosis diabética (cuando se emplea en diabetes mellitus tipo 2) ^{b,i,k}	
Trastornos del sistema nervioso		Mareos			
Trastornos gastrointestinales			Estreñimiento [*] Sequedad de boca ^{**}		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción ^j			Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda [*]			
Trastornos renales y urinarios		Disuria Poliuria ^{*,f}	Nicturia ^{**}		Nefritis tubulointersticial
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Prurito vulvovaginal ^{**} Prurito genital ^{**}		
Exploraciones complementarias		Aumento del hematocrito ^g Disminución del aclaramiento renal de creatinina durante el tratamiento inicial ^b Dislipidemia ^h	Aumento de la creatinina sanguínea durante el tratamiento inicial ^{*,b} Aumento de la urea sanguínea ^{**} Disminución de peso ^{**}		

^a La tabla muestra los datos de 24 semanas (corto plazo) independientemente del tratamiento de rescate glucémico.

^b Ver información adicional a continuación en la subsección correspondiente.

^c Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas incluyen, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: infección micótica vulvovaginal, infección vaginal, balanitis, infección fúngica genital, candidiasis vulvovaginal, vulvovaginitis, balanitis por *Candida*, candidiasis genital, infección genital, infección genital masculina, infección del pene, vulvitis, vaginitis bacteriana y absceso vulvar.

^d Infección del tracto urinario incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia notificada: infección del tracto urinario, cistitis, infección del tracto urinario por *Escherichia*, infección del tracto genitourinario, pielonefritis, trigonitis, uretritis, infección renal y prostatitis.

^e La depleción del volumen incluye, por ejemplo, los términos preferentes predefinidos: deshidratación, hipovolemia, hipotensión.

^f La poliuria incluye los siguientes términos preferentes: polaquiuria, poliuria, aumento de la diuresis.

^g La variación media del hematocrito respecto del valor inicial fue del 2,30% con dapagliflozina 10 mg frente al -0,33% con placebo. Los valores de hematocrito >55% fueron notificados en el 1,3% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg frente al 0,4% de los sujetos con placebo.

- ^h El porcentaje medio de cambio desde el valor inicial para dapagliflozina 10 mg frente a placebo, respectivamente, fue de: colesterol total 2,5% frente a -0,0%; colesterol HDL 6,0% frente a 2,7%; colesterol LDL 2,9% frente a -1,0%; triglicéridos -2,7% frente a -0,7%.
- ⁱ Ver sección 4.4.
- ^j La reacción adversa fue identificada durante la vigilancia poscomercialización. Erupción incluye los siguientes términos preferentes, listados en orden de frecuencia en los estudios clínicos: erupción, erupción generalizada, erupción prurítica, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción pustular, erupción vesicular y erupción eritematosa. En estudios clínicos controlados con activo o con placebo (dapagliflozina, N=5936, Control total, N=3403), la frecuencia de la erupción fue similar en dapagliflozina (1,4%) y en el control total (1,4%), respectivamente.
- ^k Notificada en el estudio de resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 (DECLARE). La frecuencia se basa en el promedio anual.
- ^{*} Notificadas en $\geq 2\%$ de los sujetos y $\geq 1\%$ más y al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.
- ^{**} Notificadas por el investigador como posiblemente relacionadas, probablemente relacionadas o relacionadas con el tratamiento del ensayo y notificadas en $\geq 0,2\%$ de los sujetos y un $\geq 0,1\%$ más veces y en al menos 3 sujetos más tratados con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas

En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, se notificó vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas en el 5,5% y 0,6% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron de leves a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres (8,4% y 1,2% para dapagliflozina y placebo, respectivamente) y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

En el estudio DECLARE, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones genitales fue bajo y equilibrado: 2 pacientes en cada uno de los grupos de dapagliflozina y placebo.

En el estudio DAPA-HF, ningún paciente informó de acontecimientos adversos graves por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y uno en el grupo de placebo. Hubo 7 (0,3%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo. En el estudio DELIVER, 1 paciente ($< 0,1\%$) en cada grupo de tratamiento notificó un acontecimiento adverso grave de infecciones genitales. Hubo 3 pacientes (0,1%) con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo.

En el estudio DAPA-CKD, hubo 3 (0,1%) pacientes con acontecimientos adversos graves por infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo. Hubo 3 (0,1%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a la interrupción

debido a infecciones genitales en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo. Los acontecimientos adversos graves de infecciones genitales o acontecimientos adversos que dieron lugar a la interrupción debido a infecciones genitales no se notificaron para ningún paciente sin diabetes.

Se han notificado casos de fimosis/fimosis adquirida concurrentes con infecciones genitales y, en algunos casos, fue necesaria la circuncisión.

Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de gangrena de Fournier en pacientes tratados con inhibidores SGLT2, incluyendo dapagliflozina.

En el estudio DECLARE de 17.160 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y una mediana de tiempo de exposición de 48 meses, se reportaron un total de 6 casos de gangrena de Fournier, uno en el grupo tratado con dapagliflozina y 5 en el grupo con placebo.

Hipoglucemia

La frecuencia de hipoglucemia dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los estudios clínicos en la diabetes mellitus.

Para estudios de dapagliflozina en monoterapia, de adición a metformina o de adición a sitagliptina (con o sin metformina), la frecuencia de episodios menores de hipoglucemia fue similar (< 5%) entre los grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo hasta las 102 semanas de tratamiento. En todos los estudios, los acontecimientos mayores de hipoglucemia fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos tratados con dapagliflozina o placebo. Los estudios con tratamientos de adición a sulfonilurea y de adición a insulina presentaron mayor incidencia de hipoglucemia.

En un estudio de adición a glimepirida, en las semanas 24 y 48, se notificaron episodios menores de hipoglucemia más frecuentemente en el grupo tratado con dapagliflozina 10 mg más glimepirida (6,0% y 7,9%, respectivamente) que en el grupo de placebo más glimepirida (2,1% y 2,1%, respectivamente).

En un estudio de adición a insulina se notificaron episodios de hipoglucemia grave en el 0,5% y 1,0% de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg más insulina en las semanas 24 y 104, respectivamente, y en el 0,5% de los sujetos de grupos tratados con placebo más insulina en las semanas 24 y 104. En las semanas 24 y 104, se notificaron episodios de hipoglucemia leve, respectivamente, en el 40,3% y 53,1% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más insulina y en el 34,0% y 41,6% de los sujetos que recibieron placebo más insulina.

En un estudio de adición a metformina y una sulfonilurea, de hasta 24 semanas, no se notificaron episodios de hipoglucemia grave. Se notificaron episodios menores de hipoglucemia en el 12,8% de los sujetos que recibieron dapagliflozina 10 mg más

metformina y una sulfonilurea y en el 3,7% de los que recibieron placebo más metformina y una sulfonilurea.

En el estudio DECLARE, no se observó un aumento del riesgo de hipoglucemia grave con la terapia de dapagliflozina en comparación con placebo. Se notificaron acontecimientos graves de hipoglucemia en 58 (0,7%) pacientes tratados con dapagliflozina y en 83 (1,0%) pacientes tratados con placebo.

En el estudio DAPA-HF se notificaron acontecimientos graves de hipoglucemia en 4 (0,2%) pacientes de ambos grupos de tratamiento, dapagliflozina y placebo. En el estudio DELIVER, se notificaron acontecimientos graves de hipoglucemia en 6 (0,2%) pacientes en el grupo de dapagliflozina y 7 (0,2%) en el grupo de placebo. Los acontecimientos graves de hipoglucemia solo se observaron en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

En el estudio DAPA-CKD, los acontecimientos graves de hipoglucemia fueron notificados en 14 (0,7%) pacientes en el grupo de dapagliflozina y 28 (1,3%) pacientes en el grupo de placebo, y observados solo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Depleción del volumen

En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, se notificaron reacciones indicativas de depleción del volumen (incluyendo notificaciones de deshidratación, hipovolemia o hipotensión) en el 1,1% y 0,7%, de los sujetos tratados con dapagliflozina 10 mg, y placebo, respectivamente; las reacciones graves se dieron en < 0,2% de los sujetos, repartidos de forma equilibrada entre dapagliflozina 10 mg y placebo .

En el estudio DECLARE, el número de pacientes con acontecimientos indicativos de depleción del volumen fue equilibrado entre los grupos de tratamiento: 213 (2,5%) y 207 (2,4%) en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se notificaron acontecimientos adversos graves en 81 (0,9%) y 70 (0,8%) en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Los acontecimientos fueron generalmente equilibrados entre los grupos de tratamiento a través de los subgrupos de edad, uso de diurético, presión arterial e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)/antagonistas de los receptores tipo 1 de angiotensina II (ARAI). En pacientes con valores iniciales de TFG_e < 60 ml/min/1,73 m², hubo 19 casos de reacciones adversas graves compatibles con depleción del volumen en el grupo de dapagliflozina y 13 casos en el grupo placebo.

En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con acontecimientos sugestivos de una depleción del volumen fue de 170 (7,2%) en el grupo de dapagliflozina y de 153 (6,5%) en el grupo placebo. Hubo menos pacientes con acontecimientos graves de síntomas sugestivos de una depleción del volumen en el grupo de dapagliflozina (23 [1,0%]) en comparación con el grupo placebo (38 [1,6%]). Los resultados fueron similares independientemente de la presencia basal de diabetes y de la TFG_e inicial. En el estudio DELIVER, el número de pacientes con acontecimientos graves de síntomas sugestivos una depleción de volumen fue de 35 (1,1%) en el grupo de dapagliflozina y 31 (1,0%) en el grupo de placebo.

En el estudio DAPA-CKD, el número de pacientes con acontecimientos sugestivos de depleción de volumen fue de 120 (5,6%) en el grupo de dapagliflozina y 84 (3,9%) en el grupo placebo. Hubo 16 (0,7%) pacientes con acontecimientos graves de síntomas sugestivos de depleción de volumen en el grupo de dapagliflozina y 15 (0,7%) pacientes en el grupo de placebo.

Cetoacidosis diabética en diabetes mellitus tipo 2

En el estudio DECLARE, con una mediana de tiempo de exposición de 48 meses, los acontecimientos de CAD se notificaron en 27 pacientes en el grupo de dapagliflozina 10 mg y 12 pacientes en el grupo placebo. Los acontecimientos ocurrieron distribuidos de forma uniforme durante el periodo del estudio. De los 27 pacientes con acontecimientos de CAD en el grupo de dapagliflozina, 22 tomaban insulina como tratamiento concomitante al mismo tiempo que el acontecimiento. Los factores desencadenantes de CAD fueron los esperados en una población de diabetes mellitus tipo 2.

En el estudio DAPA-HF, se notificaron acontecimientos de CAD en 3 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo placebo. En el estudio DELIVER, se notificaron acontecimientos de CAD en 2 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo.

En el estudio DAPA-CKD, no se notificaron acontecimientos de CAD en ningún paciente en el grupo de dapagliflozina y en 2 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de placebo.

Infecciones del tracto urinario

En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, las infecciones del tracto urinario se notificaron más frecuentemente con dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo (4,7% frente al 3,5%, respectivamente). La mayoría de las infecciones fueron de leve a moderadas, y los sujetos respondieron a un ciclo inicial de tratamiento convencional y rara vez ocasionaron la interrupción del tratamiento con dapagliflozina. Estas infecciones fueron más frecuentes en mujeres y los sujetos con antecedentes presentaban mayor probabilidad de infección recurrente.

En el estudio DECLARE, los acontecimientos graves de infecciones del tracto urinario se notificaron de forma menos frecuente para dapagliflozina 10 mg en comparación con placebo, 79 (0,9%) acontecimientos frente a 109 (1,3%) acontecimientos, respectivamente.

En el estudio DAPA-HF, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario fue de 14 (0,6%) en el grupo de dapagliflozina y 17 (0,7%) en el grupo placebo.

Hubo 5 (0,2%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones del tracto urinario en cada uno de los grupos, dapagliflozina y placebo. En el estudio DELIVER, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario fue de 41 (1,3%) en el grupo de dapagliflozina y 37 (1,2%) en

el grupo de placebo. Hubo 13 (0,4%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones debido a infecciones del tracto urinario en el grupo de dapagliflozina y 9 (0,3%) en el grupo de placebo.

En el estudio DAPA-CKD, el número de pacientes con acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario fue de 29 (1,3%) en el grupo de dapagliflozina y 18 (0,8%) en el grupo placebo. Hubo 8 (0,4%) pacientes con acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones del tracto urinario en el grupo de dapagliflozina y 3 (0,1%) en el grupo placebo. El número de pacientes sin diabetes que notificó acontecimientos adversos graves de infecciones del tracto urinario o acontecimientos adversos que dieron lugar a interrupciones por infecciones del tracto urinario fue similar entre los grupos de tratamiento (6 [0,9%] frente a 4 [0,6%] para los acontecimientos adversos graves y 1 [0,1%] frente a 0 para acontecimientos adversos que dieron lugar a la interrupción en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente).

Aumento de creatinina

Las reacciones adversas relacionadas con el aumento de creatinina se agruparon (p. ej. descenso del aclaramiento de creatinina renal, insuficiencia renal, incremento de la creatinina sérica y descenso de la tasa de filtración glomerular). En el conjunto de los 13 estudios de seguridad, esta agrupación de reacciones se notificó en el 3,2% y el 1,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. En pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (valor inicial de TFG ≥ 60 ml/min/1,73m²) esta agrupación de reacciones se notificó en el 1,3% y el 0,8% de los pacientes que recibieron dapagliflozina 10 mg y placebo, respectivamente. Estas reacciones fueron más comunes en pacientes con un valor inicial de TFG ≥ 30 y < 60 ml/min/1,73m² (18,5% dapagliflozina 10 mg frente a 9,3% con placebo).

Una evaluación adicional de los pacientes que presentaban acontecimientos adversos relacionados con el riñón mostró que la mayoría presentaba cambios en la creatinina sérica de ≤ 44 micromoles/l ($\leq 0,5$ mg/dl) desde el valor inicial. Los aumentos en creatinina fueron generalmente transitorios durante el tratamiento continuado o reversible después de la interrupción del tratamiento.

En el estudio DECLARE, incluyendo pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal (TFG menor de 60 ml/min/1,73 m²), la TFG disminuyó a lo largo del tiempo en ambos grupos de tratamiento. En el primer año, la TFG media fue ligeramente inferior, y a los 4 años, la TFG media fue ligeramente superior en el grupo de dapagliflozina en comparación con el grupo placebo.

En los estudios DAPA-HF y DELIVER, la TFG disminuyó con el tiempo tanto en el grupo de dapagliflozina como en el grupo placebo. En DAPA-HF, la disminución inicial de la TFG media fue de -4,3 ml/min/1,73 m² en el grupo de dapagliflozina y de -1,1 ml/min/1,73 m² en el grupo placebo. A los 20 meses, el cambio desde el valor inicial en la TFG fue similar entre los grupos de tratamiento: -5,3 ml/min/1,73 m² para dapagliflozina y -4,5 ml/min/1,73 m² para placebo. En DELIVER, la disminución de la TFG media al mes fue de -3,7

ml/min/1,73 m² en el grupo de dapagliflozina y de -0,4 ml/min/1,73 m² en el grupo de placebo. A los 24 meses, el cambio desde el valor inicial en la TFG_e fue similar entre los grupos de tratamiento: -4,2 ml/min/1,73 m² en el grupo de dapagliflozina y -3,2 ml/min/1,73 m² en el grupo de placebo.

En el estudio DAPA-CKD, la TFG_e disminuyó con el tiempo tanto en el grupo de dapagliflozina como en el grupo placebo. La disminución inicial (día 14) de la TFG_e media fue de -4,0 ml/min/1,73 m² en el grupo de dapagliflozina y de -0,8 ml/min/1,73 m² en el grupo placebo. A los 28 meses, el cambio desde el valor inicial en la TFG_e fue similar entre los grupos de tratamiento: -7,4 ml/min/1,73 m² para dapagliflozina y -8,6 ml/min/1,73 m² para placebo.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de dapagliflozina observado en un estudio clínico con niños de 10 años de edad o más con diabetes mellitus tipo 2 fue similar al observado en los estudios en adultos.

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 incluido en el Apéndice V.

Sobredosis

Dapagliflozina no mostró toxicidad en sujetos sanos con dosis únicas orales de hasta 500 mg (50 veces la dosis máxima recomendada en humanos). Estos sujetos presentaron glucosa detectable en orina durante un periodo de tiempo relacionado con la dosis (al menos 5 días para la dosis de 500 mg), sin ninguna notificación de deshidratación, hipotensión o desequilibrio electrolítico y sin ningún efecto clínicamente significativo sobre el intervalo QTc. La incidencia de hipoglucemia fue similar a la de placebo. En los estudios clínicos en los que se administraron dosis de hasta 100 mg una vez al día (10 veces la dosis máxima recomendada en humanos) durante 2 semanas a sujetos sanos y a sujetos con diabetes tipo 2, la incidencia de hipoglucemia fue ligeramente mayor que con placebo y no estuvo relacionada con la dosis. Las tasas de acontecimientos adversos incluyendo deshidratación o hipotensión fueron similares a las de placebo, y no hubo alteraciones relacionadas con la dosis clínicamente significativas en los parámetros de laboratorio, incluyendo electrolitos séricos y biomarcadores de la función renal.

En caso de sobredosis, debe iniciarse el tratamiento de mantenimiento adecuado en función del estado clínico del paciente. No se ha estudiado la eliminación de dapagliflozina mediante hemodiálisis.

Condición de venta: Con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N10

3.1.13.15 ALGINATO DE SODIO + BICARBONATO DE SODIO

Expediente : 20226677
20226809
Radicado : 20221079696
20221081259
Fecha : 06/05/2022
09/05/2022
Interesado : FARMET DISTRIBUCIONES S.A.S./ Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química
GLOBAL INTERNATIONAL MEDICINE S.A.S. GIMED S.A.S. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la información farmacológica de los productos ALGINATO DE SODIO + BICARBONATO DE SODIO SUSPENSION ORAL.

Adicionalmente, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, aclarar la concentración a la cual el compuesto CARBONATO DE CALCIO debe ser considerado como excipiente y cuándo como principio activo, para este tipo de productos con las indicaciones propuestas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda con la presente unificación aplica para todos los productos que contengan los principios activos alginato de sodio + bicarbonato de sodio y/o carbonato de calcio suspensión oral en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:

ALGINATO DE SODIO 2.5g + BICARBONATO DE SODIO 2.67g/100mL

ALGINATO DE SODIO 500mg+ BICARBONATO DE SODIO 213mg+ CARBONATO DE CALCIO 325mg/10mL

ALGINATO DE SODIO 2.5g + BICARBONATO DE SODIO 2.67g+ CARBONATO DE CALCIO 10g/100mL

ALGINATO DE SODIO 2.5g + BICARBONATO DE SODIO 2.67g+ CARBONATO DE CALCIO 1.5g/100mL

FORMA FARMACÉUTICA: Suspensión oral

INDICACIONES:

Tratamiento coadyuvante del reflujo gastroesofágico leve que curse con hiperacidez gástrica, dolor epigástrico o retroesternal, en adultos y niños desde los 6 años.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con Insuficiencia renal grave.
- Hipercalcemia, o condiciones que provocan hipercalcemia.
- Antecedentes de hipofosfatemia.
- Hipercalciuria.
- Nefrolitiasis debida a cálculos renales de calcio

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Si después de 7 días no hay mejoría de los síntomas, se debe reconsiderar la situación clínica. Al igual que con otros antiácidos, el consumo de este producto puede enmascarar los síntomas de otras afecciones médicas más graves y subyacentes.

Este medicamento contiene 255,76 mg de sodio por dosis (2 sobres), equivalente al 12,8% de la ingesta de sodio máxima recomendada por la OMS, para tener en cuenta en pacientes que siguen una dieta estricta baja en sodio.

Este medicamento contiene carbonato de calcio. Se debe tener especial cuidado al tratar a niños con hipercalcemia, nefrocalcinosis o litiasis renal cálcica recurrente, ya sea confirmada o sospechada.

Es necesario consultar a un médico antes de utilizar simultáneamente espesantes o leches infantiles que contengan espesantes y seguir cuidadosamente las dosis recomendadas para cada producto.

Este medicamento contiene parahidroxibenzoato de propilo y/o parahidroxibenzoato de metilo puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente tardías) y excepcionalmente broncoespasmo.

Este medicamento se debe administrar con precaución en los siguientes casos:

- Pacientes con alteración de la función renal leve o moderada. Si se administra a pacientes con alteración de la función renal, los niveles plasmáticos de calcio, fosfato y magnesio se deberían monitorizar regularmente.
- Pacientes con estreñimiento, hemorroides y sarcoidosis.

Se debe investigar cualquier cambio significativo o duradero en los movimientos intestinales o en la consistencia de las heces, como diarrea o estreñimiento.

Este medicamento contiene Sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa – isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Embarazo

Datos procedentes de la experiencia tras la comercialización de los mismos principios activos parecen indicar que no existe riesgo de toxicidad malformativa fetal/neonatal de los principios activos. Este medicamento puede ser utilizado durante el embarazo, si se

toma de acuerdo con las recomendaciones. De todos modos, teniendo en cuenta la presencia de carbonato de calcio se recomienda limitar al máximo la duración del tratamiento y evitar la ingesta concomitante de leche y productos lácteos para prevenir el exceso de calcio que puede desencadenar un síndrome de leche-alcalino.

Lactancia

No se han descrito efectos en los niños lactantes de madres tratadas con estos principios activos. Este medicamento puede utilizarse durante la lactancia si se toma de acuerdo con las recomendaciones y durante un periodo de tiempo corto.

Fertilidad

Los datos clínicos indican que este medicamento no tiene efecto en la fertilidad humana.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral

DOSIFICACIÓN:

Se recomienda el uso del producto hasta 4 veces en el día para evitar sobredosificación y como consecuencia, formación de gases que produzcan distensión abdominal.

- Adultos, embarazadas y niños mayores de 12 años, 10 a 20 mL después de las comidas y al acostarse.
- Niños de 6 a 12 años, bajo prescripción médica.
- No se recomienda su uso en niños menores de 6 años.

INTERACCIONES:

Debido a la presencia de carbonato de calcio que actúa como antiácido, se debe dejar un intervalo de dos horas entre la toma de la suspensión oral y otros medicamentos, especialmente antihistamínicos H2, algunos antibióticos (tetraciclinas y quinolonas), glucósidos cardíacos (digoxina y digitoxina), fluoruros, fosfatos, sales de hierro, ketoconazol, neurolépticos, tiroxina, penicilamina, beta-bloqueantes (atenolol, metoprolol, propranolol), glucocorticoides, cloroquina y difosfonatos.

Interferencias con pruebas analíticas: La administración de antiácidos puede producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas debido a que, con el uso prolongado y excesivo, el pH urinario puede aumentar mientras que la concentración sérica de fosfatos y de potasio puede disminuir.

REACCIONES ADVERSAS:

Durante el periodo de comercialización de medicamentos con la asociación de alginato de sodio, carbonato de calcio e bicarbonato de sodio se han comunicado las siguientes reacciones adversas.

Las reacciones adversas relacionadas con el uso de alginato de sodio, bicarbonato de sodio y carbonato de calcio se muestran en la tabla siguiente, clasificados en función del sistema del organismo afectado y su frecuencia. Las frecuencias se definen como: 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).

Tipo de sistema del organismo	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmune	Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica, reacciones de hipersensibilidad como urticaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuencia no conocida	Síndrome de leche alcalino, hipercalemia, alcalosis ¹
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuencia no conocida	Efectos respiratorios como broncoespasmo
Trastornos gastrointestinales	Frecuencia no conocida	Estreñimiento ¹

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

¹ Asociadas con el uso prolongado y a dosis altas.

Sobredosis

Síntomas

Los síntomas de una sobredosis debida a un uso prolongado y de dosis altas, pueden ser: distensión abdominal, náuseas y vómitos, fatiga, confusión, poliuria, polidipsia y deshidratación sobretodo en pacientes con la función renal alterada.

Tratamiento

En el caso de sobredosis, se debe administrar tratamiento sintomático

CONDICION DE VENTA: Con fórmula facultativa

Norma Farmacológica: 8.1.1.0.N20

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
A02AH	ALGINATO DE SODIO + BICARBONATO DE SODIO + CARBONATO DE CALCIO	SUSPENSION ORAL	2.5 g + 2.67 g + 10 g / 100mL
A02AH	ALGINATO DE SODIO + BICARBONATO DE SODIO + CARBONATO DE CALCIO	SUSPENSION ORAL	2.5 g + 2.67 g + 1.5 g / 100mL

Asimismo, la Sala recomienda cambiar de Norma Farmacológica de 8.1.1.0.N10 a 8.1.1.0.N20, las siguientes combinaciones de antiácidos:

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
A02AH	ALGINATO DE SODIO + BICARBONATO DE SODIO	SUSPENSIÓN ORAL	2,5 g + 2,67 g /100 mL
A02AH	BICARBONATO DE SODIO + ÁCIDO CÍTRICO	TABLETA EFERVESCENTE	1976 mg + 1000 mg
A02AH	BICARBONATO DE SODIO + ÁCIDO TARTÁRICO + ÁCIDO CÍTRICO	POLVO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN ORAL	56,6 g + 27 g + 16,4 / 100 mL
A02AH	BICARBONATO DE SODIO + ÁCIDO TARTÁRICO + ÁCIDO CÍTRICO	GRÁNULOS EFERVESCENTES	47,16 g + 22,50 g + 13,66 g / 100 g

3.1.13.16 ACETAMINOFÉN + FENILEFRINA + CETIRIZINA

Expediente : 20230076
Radicado : 20221116235 / 20241245271
Fecha : 23/09/2024
Interesado : MED LINE COLOMBIA S.A.S. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Solicitud: el grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la información farmacológica allegada como respuesta auto No. 2024011949.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda con la presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos acetaminofén + fenilefrina + cetirizina, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN: Cada 100 mL contiene acetaminofén 6.50 g, fenilefrina clorhidrato 100,00 mg, cetirizina diclorhidrato 50,00 mg

FORMA FARMACÉUTICA: Jarabe

INDICACIONES:

Alivio sintomático del resfriado común

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al acetaminofén, fenilefrina HCl, a la cetirizina y a algunos de los componentes del medicamento contraindicado en embarazo, lactancia y en menores de 2 años.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

La Cetirizina a dosis terapéutica no potencializa los efectos del alcohol, pero se recomienda prudencia en su uso asociado. Reducir a la mitad de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática y/o renal debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento que contiene Acetaminofén/paracetamol. Fenilefrina: Se puede presentar bradicardia refleja y efectos sobre el SNC. Precauciones en pacientes hipertensos, enfermedad cardiovascular con o sin arritmia, enfermedad cerebrovascular o síndrome orgánico cerebral, hipertiroides y con hiperplasia prostática benigna. Riesgo potencial de generar lesiones hepáticas serias y reacciones dérmicas - alérgicas (Hinchazón del rostro, boca y garganta dificultad para respirar, picazón o rash).

En esquema posológico con Acetaminofén para los niños, la dosis no debe superar los 40 mg/kg por día, repartiendo en concentraciones que no proporcionen más de 10 mg/kg por toma. No repetir más de 4 veces al día (24 horas). Tiempo mínimo entre cada dosis; 4 horas.

127

Acta No. 09 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No utilizar con producto que contenga acetaminofén (paracetamol). No utilizar por más de tres días sin consultar al médico. No exceder la dosis recomendada, si persisten los síntomas consulte a su médico. Si el niño excedió la dosis recomendada debe acudir rápidamente al médico.

Este producto no es curativo, es solo para alivio de los síntomas y contiene sustancias de manejo médico, por lo tanto, su condición de venta es con fórmula médica.

Este producto puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y, excepcionalmente, broncoespasmo porque contiene metilparabeno y propilparabeno.

Disminución de la Vitamina B12 El Óxido nitroso potencia el efecto inhibitor del metotrexato sobre la metionina sintetasa y el metabolismo del ácido fólico.

PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

No se recomienda su uso durante el embarazo y lactancia.

Acetaminofén:

La etiqueta de la FDA para el acetaminofén lo clasifica como un medicamento de categoría C durante el embarazo, lo que significa que este medicamento ha demostrado efectos adversos en estudios en animales. Hasta la fecha, no se han realizado estudios clínicos en humanos sobre el acetaminofén intravenoso durante el embarazo. Se debe usar acetaminofén solo cuando sea necesario durante el embarazo.

Los datos epidemiológicos sobre el uso oral de acetaminofén en mujeres embarazadas no demuestran un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas mayores. Aunque no se han realizado estudios clínicos prospectivos que examinen los resultados de la lactancia con el uso de acetaminofén, se ha encontrado que el acetaminofén se secreta en la leche humana en concentraciones bajas después de la administración oral. Los datos de más de 15 madres lactantes que tomaron acetaminofén indican que la dosis diaria de acetaminofén que llega al bebé es aproximadamente del 1 al 2% de la dosis materna. Se debe tener precaución cuando el acetaminofén sea tomado por una mujer lactante.

Información de seguridad actualizada: No hay evidencia del uso prenatal de acetaminofén y el impacto urogenital o alteraciones del neurodesarrollo del niño expuesto in-útero.

Cefalea durante el embarazo: La cefalea, es el principal síntoma durante el embarazo, la gran mayoría de veces esto ocurre debido a los cambios fisiológicos y hormonales. Ante los primeros síntomas que perciba la embarazada se recomienda seguir una serie de recomendaciones sin usar fármacos con el objetivo de aliviar la cefalea, pero si el dolor es persistente se debe recurrir al uso de fármacos, recomendando cómo analgésico al acetaminofén.

El uso de analgésicos durante el embarazo. Instamos a las mujeres embarazadas a que consulten siempre con su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

No tratar eficazmente los dolores intensos y persistentes que se producen durante el embarazo puede provocar depresión, ansiedad e hipertensión en la madre. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los opioides y el paracetamol —entre otros— pueden ayudar a tratar los dolores fuertes y persistentes. No obstante, es importante sopesar detenidamente los beneficios y los riesgos de utilizar medicamentos analgésicos de venta con y sin receta durante el embarazo.

El paracetamol, en sus formulaciones de venta tanto con receta como sin ella, y el riesgo de sufrir el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en los hijos de mujeres que han tomado este medicamento en alguna ocasión durante el embarazo. El paracetamol es un antipirético de uso común que está presente en cientos de medicamentos, entre ellos los que se utilizan para tratar los resfriados, la influenza, las alergias y los problemas para conciliar el sueño. Las mujeres embarazadas siempre deben consultar con su médico antes de tomar un medicamento, ya sea de venta libre o con receta. Las mujeres que estén tomando analgésicos y que estén pensando en quedar embarazadas también deben consultar con su médico para conocer los riesgos y los beneficios del uso de estos medicamentos. Los profesionales de la salud deben continuar siguiendo las recomendaciones en las etiquetas de los fármacos al recetar analgésicos a las pacientes embarazadas.

Mutagénesis

El acetaminofén no se encontró mutagénico en el ensayo de mutación inversa en bacterias (prueba de Ames). A pesar de este hallazgo, el acetaminofén dio positivo en el ensayo in vitro de linfoma en ratón, así como en el ensayo in vitro de aberraciones cromosómicas utilizando linfocitos humanos. En estudios publicados, se ha informado que el acetaminofén es clastogénico (disruptivo para los cromosomas) cuando se administra a una dosis alta de 1,500 mg/kg/día en el modelo de rata (3.6 veces la dosis diaria máxima humana, MHDD).

No se observó clastogenicidad a una dosis de 750 mg/kg/día (1.8 veces la MHDD), lo que indica que este medicamento tiene un umbral antes de que pueda causar mutagénesis. La relevancia clínica de este hallazgo en humanos es desconocida.

Alteración de la Fertilidad

En estudios realizados por el Programa Nacional de Toxicología, se han realizado evaluaciones de fertilidad en ratones suizos en un estudio de reproducción continua. No se observaron efectos en la fertilidad.

Fenilefrina:

Factor de riesgo para el embarazo C

No hay datos o éstos son limitados (menos de 300 resultados de embarazo) relativos al uso de la fenilefrina en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales son insuficientes para determinar la toxicidad reproductiva y teratogenicidad. La administración de fenilefrina al final del embarazo o en el parto puede potencialmente causar hipoxia fetal y bradicardia. Es posible el uso de fenilefrina inyectable durante el embarazo de acuerdo con las indicaciones.

En lactancia: Pequeñas cantidades de fenilefrina se excretan en la leche materna humana y la biodisponibilidad oral puede ser baja. La administración de vasoconstrictores a la madre expone al bebé a un riesgo teórico de efectos cardiovasculares y neurológicos. Sin embargo, si se administra un solo bolo durante el parto, la lactancia materna es posible. **Fertilidad** No hay datos disponibles sobre fertilidad después de la exposición a fenilefrina

Cetirizina:

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Debería prestarse atención en la prescripción a mujeres embarazadas. Los datos sobre la seguridad fetal son inconclusos. Los antihistamínicos de segunda generación, como la cetirizina (CTZ) y la loratadina, se consideran seguros durante el embarazo y no están asociados con un mayor riesgo de malformaciones congénitas mayores (Li et al. 2013; González-Estrada y Geraci 2016).

En estudios realizados basados en análisis retrospectivo de los informes de casos de embarazo en la base de datos de Seguridad del Paciente de UCB Pharma. Dado que UCB Pharma es el titular de la autorización de comercialización de CTZ (Zyrtec®), su base de datos de seguridad es la fuente principal de datos sobre el embarazo relacionados con este medicamento. En un gran número de embarazos expuestos a cetirizina (CTZ) y sugiere que la exposición a CTZ durante el embarazo no se asocia con resultados adversos por encima de las tasas de fondo. Aunque los resultados son tranquilizadores y contribuyen al creciente cuerpo de literatura, deben interpretarse en el contexto de las fortalezas y limitaciones de un estudio basado en una base de datos de seguridad. Se requieren más embarazos reportados de manera prospectiva antes de poder sacar conclusiones definitivas sobre los riesgos de la exposición a CTZ durante el embarazo.

En lactancia: La cetirizina se excreta por la leche materna a unas concentraciones que representan entre 0,25 y 0,90 de las medidas en plasma, dependiendo del momento de la toma de muestras tras la administración. Por lo tanto, se debería tener precaución cuando se prescriba cetirizina a mujeres en periodo de lactancia.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

Los medicamentos que contienen antihistamínicos pueden ayudar a aliviar muchos tipos diferentes de alergias, incluyendo la fiebre del heno. Sin embargo, estos medicamentos pueden interferir con su capacidad de conducir. Los antihistamínicos pueden retrasar el tiempo de reacción, dificultar la concentración o pensar con claridad, y pueden causar una confusión leve incluso si no se siente somnoliento.

Acetaminofén: La influencia del paracetamol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No se ha descrito ningún efecto en este sentido.

Fenilefrina: No se conocen efectos adversos sobre la capacidad para conducir y utilizar Máquinas

Cetirizina: Las medidas objetivas no han mostrado efectos clínicos relevantes de la cetirizina, a las dosis recomendadas de 10 mg, sobre la capacidad para conducir, la latencia al sueño y la respuesta motora. Puede causar estado soporoso y disminuir la capacidad para realizar actividades que requieren alerta mental o coordinación física, Por lo tanto, los pacientes que vayan a conducir, realizar actividades potencialmente peligrosas o utilizar maquinaria deberán tener en cuenta su respuesta al fármaco. En estos pacientes sensibles, el uso conjunto de alcohol o cualquier depresor del SNC puede causar disminuciones adicionales en el estado de alerta y alteración del rendimiento.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:
Oral

DOSIFICACIÓN Y GRUPO ETARIO:

La dosis recomendada varía según la edad y peso del paciente. Es crucial seguir las indicaciones del médico para evitar sobredosis o efectos secundarios.

El médico debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso Particular, no obstante, la dosis usual recomendada es:

- **Contraindicado en menores de dos (2) años**
- **Niños de 2 a 5 años: 2.5 mL cada 12 horas**
- **Niños de 6 a 12 años: 5 mL cada 12 horas**

INTERACCIONES:

Acetaminofén:

Aumenta efecto (a dosis > 2 g/día) de: anticoagulantes orales.

Hepatotoxicidad potenciada por: alcohol, isoniazida.

Biodisponibilidad disminuida y potenciación de la toxicidad por: anticonvulsivantes.

Niveles plasmáticos disminuidos por: estrógenos.

Disminuye efecto de: diuréticos de asa, lamotrigina, zidovudina.

Acción aumentada por: probenecid, isoniazida, propranolol.

Efecto disminuido por: anticolinérgicos, colestiramina.

Absorción aumentada por: metoclopramida, domperidona.

Aclaramiento aumentado por: rifampicina.

Puede aumentar toxicidad de: cloranfenicol.

Lab: sangre: aumento de glucosa, teofilina y ác. úrico; reducción de glucosa por método oxidasa-peroxidasa. **Orina:** aumenta valores de metadrenalina y ác. úrico; falsos + en determinación de ác. 5-hidroxi indol acético en pruebas con el reactivo nitrosonaftol.

Aumenta tiempo de protrombina. Suspender 3 días antes de pruebas de función pancreática mediante bentiromida.

Acetaminofén puede incrementar los niveles y efectos de: Aripiprazol, busulfan, dasatinib, imatinib, lomitapida, pimozina, prilocaina, sarafenib, antagonistas de la vitamina K. Los niveles y efectos de acetaminofén pueden incrementarse por: Dasatinib, imatinib, izoniazida, probenecid, soradenib. Los niveles y efectos de acetaminofén pueden disminuirse por anticonvulsivantes (hidantoína), barbitúricos, carbamazepina, colestiramina, peg-interferón alfa 2b. Metoclopramida y domperidona pueden incrementar la velocidad de absorción del acetaminofén; colestiramina la reduce. Aunque las dosis ocasionales no tienen efectos significativos, el uso regular diario prolongado de acetaminofén pueden potencializar el efecto anticoagulante de la warfarina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado.

Interacción con alimentos Su velocidad de absorción puede disminuir cuando se administra con alimentos con alto contenido de carbohidratos.

Fenilefrina:

Con fármacos bloqueadores adrenérgicos alfa y beta, puede disminuir su efecto; con medicamentos oxitócicos, puede observarse Incremento de su efecto; con simpatomiméticos y anestésicos halogenados, pueden ocurrir taquicardia o arritmias; con inhibidores de la MAO, guanetidina y bretillo, es posible que sus efectos se potencien.

Inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa (MAO) (fenelzina, tranilcipromina)
Hipertensión paroxística, posiblemente hipertermia mortal. Debido a la larga duración de la acción inhibitoria de la MAO, esta interacción aún es posible 15 días después de que se suspenda el inhibidor de la MAO.

Combinaciones no recomendables Alcaloides dopaminérgicos (bromocriptina, cabergolina, lisurida, pergolida): Riesgo de vasoconstricción y / o crisis hipertensiva. Alcaloides vasoconstrictores (dihidroergotamina, ergotamina, metilergometrina, metisergida): Riesgo de vasoconstricción y / o crisis hipertensiva.

Antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, imipramina): Hipertensión paroxística con posibilidad de arritmia (inhibición de la entrada de adrenalina o noradrenalina en fibras simpáticas).

Antidepresivos noradrenérgicos-serotoninérgicos (milnacipran, venlafaxina): Hipertensión paroxística con posibilidad de arritmia (inhibición de la entrada de adrenalina o noradrenalina en fibras simpáticas).

Inhibidores selectivos de la monoaminoxidasa (MAO) tipo A (moclobemida, toloxatona) Riesgo de vasoconstricción y/o episodios de hipertensión.

Linezolid: Riesgo de vasoconstricción y/o crisis hipertensiva.

Guanetidina y productos relacionados: Aumento sustancial de la presión arterial (hiperreactividad relacionada con la reducción del tono simpático y / o la inhibición de la entrada de adrenalina o noradrenalina en las fibras simpáticas). Si no se puede evitar la combinación, use con precaución dosis más bajas de agentes simpaticomiméticos.

Glucósidos cardíacos, quinidina: Mayor riesgo de arritmias. Sibutramina Hipertensión paroxística con posibilidad de arritmias (inhibición de la entrada de adrenalina o noradrenalina en fibras simpáticas).

Anestésicos volátiles halogenados (desflurano, enflurano, halotano, isoflurano, metoxiflurano, sevoflurano): Riesgo de crisis hipertensivas y arritmia perioperatoria. Combinaciones que requieren precauciones de uso: Antihipertensivos, incluidos los bloqueadores de los receptores α y β .

La fenilefrina puede elevar la presión arterial y, por lo tanto, revertir la acción de muchos agentes antihipertensivos. La interacción entre fenilefrina y bloqueantes de los receptores α y β puede ser compleja. Los medicamentos que actúan sobre los adrenoreceptores alfa-1 pueden potenciar la acción de la fenilefrina (como granisetron) o disminuir (como doxazosina o buspiron).

Agentes oxitocicos: El efecto de las aminas simpaticomiméticas presoactivas se potencia. Por lo tanto, algunos agentes oxitócicos pueden causar hipertensión persistente grave y pueden ocurrir accidentes cerebrovasculares durante el período posparto.

Cetirizina:

La cetirizina experimenta un metabolismo hepático mínimo y se excreta prácticamente sin alterar. Por este motivo, las posibilidades de interacción con otros fármacos parecen ser mínima. Así, la administración de cimetidina (un fármaco que interacciona con otros muchos fármacos) durante 10 días no afectó la farmacocinética de una dosis única de cetirizina.

Sustrato de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450.

Fármacos que intensifican los efectos tóxicos de cetirizina: depresores del SNC, anticolinérgicos; la teofilina puede disminuir la eliminación de cetirizina e incrementar su toxicidad.

El Óxido nitroso presente en la mezcla potencia el efecto inhibitor del metotrexato sobre la metionina sintetasa y el metabolismo del ácido fólico.

REACCIONES ADVERSAS:

Acetaminofén:

El acetaminofén es hepatotóxico, aunque en la mayor parte de las ocasiones esta toxicidad es el resultado de una sobredosis o de dosis excesivas administradas crónicamente. La hepatotoxicidad inducida por el acetaminofén se manifiesta como necrosis hepática, ictericia, hemorragias, y encefalopatía. Después de una sobredosis, las lesiones hepáticas se manifiestan a los 2 o 3 días. En las 2-3 horas después de la sobredosis se observan náuseas/vómitos, anorexia, y dolor abdominal con elevación de las enzimas hepáticas e hipoprotrombinemia. Pueden producirse hemorragias gastrointestinales secundarias a los bajos niveles de protrombina. La recuperación tiene lugar en cinco a diez días. Los niños tienen menor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad, posiblemente debido a su diferente metabolismo.

Los fármacos y agentes que afectan a la función del citocromo P 450 y el alcohol pueden agravar la intoxicación por acetaminofén. También se ha sugerido que la administración de dosis elevadas en ayunas puede ser potencialmente hepatotóxica. En caso de

sobredosis, el tratamiento de elección es la N-acetilcisteína, que actúa como donador de -SH en sustitución del glutatión.

El acetaminofén puede producir necrosis tubular renal y nefropatía analgésica crónica, caracterizada por nefritis intersticial y necrosis papilar, sobre todo en pacientes tratados con dosis elevadas (> 4 g/día) de forma crónica, o después de una sobredosis. Es muy infrecuente que el fallo renal tenga lugar sin una hepatotoxicidad. El riesgo de complicaciones renales es mayor en pacientes alcohólicos, y en pacientes con enfermedad renal subyacente incluyendo nefropatía diabética.

Se ha descrito metahemoglobinemia después de dosis elevadas de acetaminofén que puede ocasionar hemólisis y por tanto anemia hemolítica, con la correspondiente cianosis de las mucosas, uñas y piel. Los niños son más susceptibles que los adultos para desarrollar esta reacción adversa.

Otros efectos hematológicos comunicados con el acetaminofén son neutropenias, leucopenia, trombocitopenia, y pancitopenia. La reacción de hipersensibilidad puede manifestarse por urticaria, eritema, rash, y fiebre. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés), informó al público que se ha asociado al acetaminofén (paracetamol) con el riesgo a reacciones poco comunes pero serias en la piel. Estas reacciones en la piel, conocidas como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS por sus siglas en inglés), necrólisis epidérmica tóxica (TEN por sus siglas en inglés) y pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP por sus siglas en inglés), pueden ocasionar la muerte.

Efectos adversos comunes:

Dermatológico: Prurito (5% o más)

Gastrointestinal: Estreñimiento (5% o más), náuseas (adultos, 34%; pediátrico, 5% o más), vómitos (adultos, 15%; pediátrico, 5% o más).

- **Neurológico: Dolor de cabeza (1% a 10%), insomnio (1% a 7%).**
- **Psiquiátrico: Agitación (5% o más).**
- **Respiratorio: Atelectasia (5% o más).**

Efectos adversos serios:

- **Dermatológico: Pustulosis exantemática generalizada aguda, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.**
- **Hepático: Insuficiencia hepática.**
- **Respiratorio: Neumonitis.**

Fenilefrina:

Los efectos adversos más comunes de la fenilefrina son bradicardia, episodios hipertensivos, náuseas y vómitos. La hipertensión es más frecuente con dosis altas.

El efecto adverso cardiovascular más comúnmente reportado parece ser la bradicardia, probablemente debido a la estimulación vagal mediada por barorreceptores y consistente con el efecto farmacológico de la fenilefrina.

Se han informado las siguientes reacciones adversas durante el uso de fenilefrina, aunque su frecuencia no se ha establecido claramente:

Trastornos del sistema inmunitario: No conocida: hipersensibilidad

Trastornos psiquiátricos: No conocida: ansiedad, excitabilidad, agitación, estados psicóticos, confusión.

Trastornos del sistema nervioso: No conocida: dolor de cabeza, hemorragia cerebral, vértigo, desmayo, letargo (inactividad mental o física), insomnio, parestesia (sensación dérmica anormal), temblor (temblor involuntario del cuerpo o las extremidades).

Trastornos oculares: No conocida: midriasis, agravamiento del glaucoma de ángulo cerrado preexistente.

Trastornos cardíacos: No conocida: bradicardia refleja (ritmo cardíaco lento), taquicardia refleja (ritmo cardíaco rápido), arritmia cardíaca (ritmo cardíaco irregular), dolor anginoso, palpitaciones, paro cardíaco.

Trastornos vasculares No conocida: hipertensión (presión arterial alta), hipotensión (presión arterial baja), rubor (enrojecimiento), crisis hipertensiva.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: No conocida: disnea (dificultades respiratorias), edema pulmonar (inflamación del pulmón).

Trastornos gastrointestinales: No conocida: náuseas, vómitos, hipersalivación.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: No conocida: sudoración, hormigueo temporal, enfriamiento de la piel, palidez o palidez de la piel, piloerección.

Trastornos renales y urinarios: No conocida: dificultad para orinar, retención urinaria.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: No conocida: alteraciones del metabolismo de la glucosa.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: No conocida: la extravasación de fenilefrina puede causar necrosis tisular (muerte tisular).

A las dosis recomendadas, la fenilefrina ocasiona pocas reacciones adversas, en particular por vía oftálmica e intranasal. La administración parenteral puede ocasionar efectos secundarios a nivel cardíaco, que también pueden presentarse en casos en los que se aplican dosis repetidas por vía tópica. La fenilefrina es un potente vasoconstrictor, produciendo un aumento de la presión arterial después de su administración parenteral, aumento que va acompañada de una bradicardia refleja. Los pacientes de la tercera edad son más susceptibles a los efectos hipertensivos y bradicárdicos de la fenilefrina, pudiendo experimentar una reducción significativa del gasto cardíaco como consecuencia de la bradicardia sinusal, aumentando el riesgo de una posible insuficiencia cardíaca.

Las cefaleas que se desarrollan como consecuencia del aumento de la presión arterial pueden ser aliviadas mediante la administración de bloqueante α -adrenérgico como la fentolamina.

La administración intranasal de fenilefrina puede ocasionar una reacción local, caracterizada por una sensación de quemazón, picazón y sequedad.

El abuso de descongestivos nasales a base de fenilefrina puede ocasionar un efecto de rebote con edema nasal y rinitis.

Cetirizina:

La cetirizina produce pocas reacciones adversas. Los resultados de los estudios clínicos controlados por placebo han puesto de manifiesto que los efectos secundarios más frecuentes son: cefaleas (16%), xerostomía (5.7%), fatiga (5.6%) y náuseas o vómitos (2.2%). En los estudios realizados en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional, urticaria crónica, picaduras de mosquitos y dermatitis atópica han dado resultados parecidos.

La cetirizina produce somnolencia que, además depende de la dosis. Con la dosis de 5 mg/día, la somnolencia afecta al 11% de los pacientes, aumentando al 15% con las dosis de 10 mg y al 21% con la dosis de 20 mg. En comparación con otros antihistamínicos, la cetirizina parece ser algo más sedante que la terfenadina o la loratadina, pero menos que otras antihistaminas más antiguas.

En estudios clínicos, la sequedad de boca se ha observado más comúnmente con cetirizina que con placebo.

No interactúa con medicamentos administrados concomitantemente, no tiene efectos adversos cardíacos no se han comunicado efectos arritmogénicos ni alteraciones del electrocardiograma y no parece estar asociada con teratogenicidad.

Son pocas las notificaciones publicadas sobre anormalidades de las pruebas hepáticas producidas por la cetirizina, y las que tuvieron lugar se resolvieron espontáneamente.

Los estudios con cetirizina radiomarcada en ratas han demostrado una penetración insignificante en el cerebro. Los estudios ex vivo en ratones han mostrado que la cetirizina administrada sistémicamente no ocupa significativamente los receptores H1 cerebrales.

Estos hallazgos confirman que cetirizina tiene un perfil de efectos secundarios mínimos en comparación con otros antihistamínicos, destacando su baja penetración en el sistema nervioso central y su efectividad en la inhibición de respuestas alérgicas sin comprometer significativamente las funciones cerebrales.

SOBREDOSIFICACIÓN**Acetaminofén:**

No se ha reportado sobredosificación. Pero las manifestaciones más frecuentes de sobredosificación con paracetamol son efectos hepatotóxicos graves potencialmente fatales.

Las sobredosis de acetaminofén o el uso continuo de este fármaco pueden ocasionar hepatotoxicidad y nefropatía, debidas a un metabolito oxidativo que se produce en el hígado y, en menor grado, en el riñón. Este metabolito se une de forma covalente a las proteínas que contienen azufre, originando una necrosis celular. La depleción de las reservas de un glutatión constituye el inicio de la toxicidad hepática del acetaminofén. La administración de N-acetilcisteína o metionina reducen la toxicidad hepática, pero no previene la toxicidad renal, en la que juegan un cierto papel los conjugados sulfurados del acetaminofén y que se caracteriza por nefritis intersticial y necrosis papilar.

El fallo hepático puede producir muerte. Antídoto, N-acetilcisteína: ads.: dosis de ataque: 150 mg/kg IV lenta, o diluidos en 200 ml de dextrosa 5% durante 15 min; mantenimiento: 50 mg/kg en 500 ml dextrosa 5%, infus. lenta de 4 h, seguido de 100 mg/kg en 1.000 ml dextrosa 5%, infus. lenta de 16 h. En niños, ajustar volumen de dextrosa 5% según edad y peso para evitar congestión vascular pulmonar. Interrumpir cuando los niveles hemáticos de acetaminofén sean < 200 mcg/ml. Efectividad máx. del antídoto antes de 4 h desde la intoxicación; ineficaz a partir de 15 h Oral: administrar N-acetilcisteína antes de 10 h. Ads., inicial, 140 mg/kg + 17 dosis de 70 mg/kg, una cada 4 h. Diluir cada dosis al 5% en bebida de cola, zumo de naranja o agua.

En soluciones para perfusión: anomalías fetales por sobredosis (posible afectación fetal en el contexto de la sobredosis materna de acetaminofén).

Toxicidad

• LD50 (Dosis Letal para el 50% de la población): o Ratón (oral): 338 mg/kg o Rata (oral): 1944 mg/kg

Carcinogénesis

El Programa Nacional de Toxicología ha realizado estudios a largo plazo en ratones y ratas para estudiar el riesgo carcinogénico del acetaminofén. En estudios de alimentación de 2 años, ratas F344/N y ratones B6C3F1 consumieron una dieta que contenía acetaminofén hasta 6,000 ppm. Las ratas hembra mostraron evidencia de actividad carcinogénica, demostrada por una mayor incidencia de leucemia de células mononucleares a dosis de 0.8 veces la dosis diaria máxima humana (MHDD). No se observó evidencia de carcinogénesis en ratas machos (0.7 veces) o ratones (1.2 a 1.4 veces la MHDD). La relevancia clínica de este hallazgo en humanos es desconocida.

Fenilefrina:

Los efectos hipertensivos pueden tratarse con fármacos alfa-adrenérgicos, como fentolamina, 5-60 mg por vía IV durante 13-30 min, repitiendo si fuera necesario. Los síntomas de sobredosis incluyen dolor de cabeza, náuseas, vómitos, psicosis paranoide, alucinaciones, hipertensión y bradicardia refleja. Puede producirse arritmia cardíaca, como extrasístoles ventriculares y episodios paroxísticos cortos de taquicardia ventricular. El tratamiento debe consistir en medidas sintomáticas y de apoyo. Los efectos hipertensivos pueden tratarse con un fármaco bloqueador de los adrenorreceptores alfa, como la fentolamina.

Cetirizina:

Dosis tóxica: Niños y adultos: 0,75 mg/kg

Síntomas: Somnolencia severa, confusión, agitación, inquietud, boca seca, visión borrosa, dificultad para orinar, dolor abdominal, náuseas, emesis, ritmo cardíaco acelerado, arritmia y convulsiones.

Tratamiento: el lavado gástrico dentro de las primeras horas después de la ingestión y la administración de carbón activado para capturar el exceso de cetirizina del estómago.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 16.6.0.0.N10

3.1.13.17 FEXOFENADINA CLORHIDRATO

Expediente : 20262423
Radicado : 20231237891 / 20241210866
Fecha : 20/08/2024
Interesado : GLOBAL INTERNATIONAL MEDICINE S.A.S. - GIMED S.A.S

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la información farmacológica del principio activo FEXOFENADINA CLORHIDRATO forma farmacéutica Suspensión oral.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que la presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos fexofenadina clorhidrato en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración: Cada 5 ml de solución oral contienen 30 mg de clorhidrato de fexofenadina

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones:

Indicación terapéutica: Antihistamínico. Está indicado en el tratamiento de los síntomas asociados con la rinitis alérgica estacional en niños de 2 a 11 años de edad. En el tratamiento de los síntomas asociados con la urticaria idiopática crónica en niños de 6 meses a 11 años

Contraindicaciones:

En pacientes con hipersensibilidad conocida a la fexofenadina o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y Advertencias

No exceder la dosis recomendada. Este producto contiene sacarosa.

Si los síntomas persisten con el uso de este medicamento, suspéndase y consulte a su médico.

Relacionadas con excipientes

Sacarosa: Este medicamento contiene sacarosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Este producto contiene propilparabeno y butilparabeno, puede producir reacciones alérgicas y excepcionalmente broncoespasmo.

Propilenglicol: este medicamento contiene 125 mg/5ml de Propilenglicol, se ha reportado para otros medicamentos que contienen propilenglicol que pueden causar acidosis láctica, hiperosmolalidad, hemólisis, depresión del SNC y puede ocurrir de ligera a moderada irritación de la piel. Por vía oral puede producir síntomas parecidos a los del alcohol, por lo que puede disminuir la capacidad de conducir o manejar maquinaria. Este medicamento contiene xilitol, puede producir un efecto laxante suave.

Embarazo y lactancia

Este medicamento es para uso en niños de 6 meses a 11 años de edad. Sin embargo, la siguiente información debe tenerse en cuenta con respecto a la seguridad en la utilización de este medicamento. Este medicamento debe administrarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial supera al riesgo potencial para el feto. Si usted descubre que está embarazada durante el tratamiento, consulte a su médico, ya que sólo él/ ella puede decidir si es necesario proseguir el tratamiento. Este medicamento debe administrarse a mujeres lactantes sólo si el beneficio potencial supera al riesgo potencial para el lactante. Como regla general, durante el embarazo o la lactancia, siempre debe pedir consejo a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Vía de administración: Oral

Dosificación:

Agítese antes de usar.

Rinitis alérgica estacional:

- Niños de 2 a 11 años de edad: 30 mg (5 mL) cada 12 horas.

Para pacientes pediátricos (niños de 2 a 11 años de edad) con disminución en la función renal, la dosis recomendada es 30 mg (5 mL) una vez al día.

Urticaria idiopática crónica:

- Niños de 6 meses a menores de 2 años: 15 mg (2.5 mL) cada 12 horas.
- Niños de 2 a 11 años: 30 mg (5 mL) cada 12 horas.

Para pacientes pediátricos con disminución en la función renal, la dosis recomendada es:

- Niños de 6 meses a menores de 2 años: 15 mg (2.5 mL) una vez al día.
- Niños de 2 a 11 años: 30 mg (5 mL) una vez al día.

La eficacia y seguridad de fexofenadina clorhidrato no ha sido establecida en niños menores de 2 años de edad para rinitis alérgica estacional y menores de 6 meses de edad para urticaria idiopática crónica.

Interacciones:

Interacción farmacológica con eritromicina y ketoconazol

Se ha demostrado que la fexofenadina presenta un metabolismo mínimo (aprox. 5%). Sin embargo, la administración concomitante de clorhidrato de fexofenadina con ketoconazol o eritromicina produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de fexofenadina. La fexofenadina no tuvo efecto sobre la farmacocinética de la eritromicina ni del ketoconazol. En dos estudios separados, se administró conjuntamente 120 mg de clorhidrato de fexofenadina dos veces al día (dosis diaria total de 240 mg) con 500 mg de eritromicina cada 8 horas o 400 mg de ketoconazol una vez al día en condiciones de equilibrio a sujetos sanos (n = 24, cada estudio). No se observaron diferencias en los eventos adversos ni en el intervalo QTc cuando se administró clorhidrato de fexofenadina solo o en combinación con eritromicina o ketoconazol. En los estudios de interacción con eritromicina y ketoconazol, aunque los niveles plasmáticos de Fexofenadina aumentan de 2 a 3 veces, no hubo cambios en el intervalo QT ni en la incidencia de eventos adversos. La concentración de Fexofenadina experimentada por los individuos durante los estudios de interacción está dentro del rango experimentado en los estudios de tolerancia a la dosis aguda y crónica.

Los cambios en los niveles plasmáticos se mantuvieron dentro del rango de los niveles plasmáticos alcanzados en ensayos clínicos adecuados y bien controlados.

El mecanismo de estas interacciones se ha evaluado en modelos animales in vitro, in situ e in vivo. Estos estudios indican que la coadministración de ketoconazol o eritromicina mejora la absorción gastrointestinal de fexofenadina. Este aumento observado en la biodisponibilidad de fexofenadina podría deberse a efectos relacionados con el transporte, como la glucoproteína P. Estudios in vivo en animales también sugieren que, además de mejorar la absorción, el ketoconazol disminuye la secreción gastrointestinal de fexofenadina, mientras que la eritromicina también puede disminuir la excreción biliar.

Dado que la fexofenadina no sufre biotransformación hepática, es poco probable que interactúe con medicamentos que dependen del metabolismo hepático.

Interacciones farmacológicas con antiácidos

La administración de 120 mg de clorhidrato de fexofenadina (2 cápsulas de 60 mg) en un plazo de 15 minutos después de un antiácido con aluminio y magnesio disminuyó el AUC de fexofenadina en un 41 % y la C_{máx} en un 43 %. No debe tomarse en un periodo muy corto con antiácidos que contengan aluminio y magnesio.

No se observó interacción entre fexofenadina y Omeprazol. Sin embargo, la administración de un antiácido que contenía geles de hidróxido de aluminio y magnesio 15 minutos antes del fexofenadina clorhidrato provocó una reducción en la biodisponibilidad, muy probablemente debido a la unión en el tracto gastrointestinal. Es recomendable dejar 2 horas entre la administración de clorhidrato de fexofenadina y antiácidos que contengan hidróxido de aluminio y magnesio.

Interacciones con jugos de frutas

Los jugos de frutas como el de pomelo, naranja y manzana pueden reducir la biodisponibilidad y la exposición a la fexofenadina. Esto se basa en los resultados de tres estudios clínicos que utilizaron ronchas y erupciones cutáneas inducidas por histamina, junto con un análisis farmacocinético poblacional. El tamaño de las ronchas y erupciones fue significativamente mayor cuando el clorhidrato de fexofenadina se administró con jugos de pomelo o naranja en comparación con agua. Según la literatura, los mismos efectos podrían extrapolarse a otros jugos de frutas, como el de manzana. Se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones. Además, según el análisis farmacocinético poblacional de los datos combinados de estudios con jugos de pomelo y naranja y los datos de un estudio de bioequivalencia, la biodisponibilidad de la fexofenadina se redujo en un 36 %.

Reacciones adversas:

Fexofenadina clorhidrato es generalmente bien tolerado. En ensayos clínicos controlados con placebo que involucraron rinitis alérgica estacional y urticaria idiopática crónica, los eventos adversos informados con mayor frecuencia fueron dolor de cabeza (>3%), somnolencia, náuseas, fatiga y mareos (1-3%). La incidencia de estos eventos observados con clorhidrato de fexofenadina fue similar a la observada con placebo y no se revelaron tendencias de dosis aparentes en los eventos adversos.

Eventos que se han informado, durante ensayos clínicos controlados que involucran a pacientes con rinitis alérgica estacional y urticaria idiopática crónica con incidencias inferiores al 1 % y similares al placebo, y que se informaron raramente durante la vigilancia posterior a la comercialización, que incluyen: fatiga, insomnio, nerviosismo y trastornos del sueño o paroniria. En casos raros, se han notificado reacciones de erupción cutánea, urticaria, prurito y hipersensibilidad como angioedema, disnea, opresión en el pecho, sofocos y anafilaxia sistémica.

No se encontraron efectos de dosis notables en QTc.

Los eventos adversos informados en los estudios de urticaria idiopática crónica controlados con placebo fueron similares a los informados en los estudios de rinitis alérgica estacional controlados con placebo. En los ensayos controlados con placebo en los que participaron pacientes pediátricos (de 6 a 11 años de edad), los eventos adversos fueron similares a los observados en los ensayos en los que participaron pacientes de 12 años o más, con incidencias similares a las del placebo. En la bibliografía consultada, en ensayos clínicos controlados que involucraron a pacientes pediátricos de 6 meses a 5 años de edad, no hubo eventos adversos inesperados en pacientes tratados con clorhidrato de fexofenadina.

Sobredosis:

En la mayoría de los informes de sobredosis de clorhidrato de fexofenadina contienen información limitada. Sin embargo, se han informado mareos, somnolencia y sequedad de boca. Se estudiaron dosis únicas de hasta 800 mg y dosis de hasta 690 mg dos veces al día durante 1 mes en sujetos sanos sin el desarrollo de eventos adversos clínicamente significativos.

No se observaron signos clínicos de toxicidad y efectos sobre el peso corporal o el consumo de alimentos en estudios de toxicidad aguda en varias especies animales a las que se administró fexofenadina mediante lavado oral a dosis de 2.000 mg/kg.

En caso de sobredosis, se deben emplear las medidas estándar para eliminar cualquier fármaco no absorbido. Se recomienda tratamiento sintomático y de apoyo. La hemodiálisis no es un medio eficaz para eliminar la fexofenadina del plasma

Condición de venta: Venta Libre

Norma farmacológica: 3.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar la información farmacológica del producto al presente concepto.

3.1.13.18 DORZOLAMIDA CLORHIDRATO + TIMOLOL MALEATO + BRIMONIDINA TARTRATO

Expediente : 20264990

Radicado : 20231263411 / 20241178594

Fecha : 17/07/2024

Interesado : TECNOQUIMICAS S.A. / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar y unificar sobre la información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias, vía de administración, posología y condición de venta y otras), para el producto en mención.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que la presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos dorzolamida clorhidrato + timolol maleato + brimonidina tartrato, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN: Cada ml de solución contiene 20 mg de dorzolamida clorhidrato + 5 mg de timolol maleato + 2 mg de brimonidina tartrato

FORMA FARMACÉUTICA: Solución oftálmica

INDICACIONES:

Esta indicado para el control de la presión intraocular en: glaucoma primario de ángulo abierto, hipertensión ocular, algunos casos de glaucoma secundario (cuando está indicado el tratamiento médico)

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

- **Asociadas a Dorzolamida clorhidrato:**
Recién nacidos y lactantes.
Pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y pacientes en tratamiento con antidepresivos que afectan la transmisión noradrenérgica (p. ej., antidepresivos tricíclicos y mianserina).
- **Asociadas a Timolol maleato:**
Choque cardiogénico
Insuficiencia cardíaca manifiesta
Bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado no controlado con marcapasos
Bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo, bloqueo sinoauricular
Enfermedad reactiva de las vías respiratorias, incluida el asma bronquial o antecedentes de asma bronquial
Presencia o antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave
- **Asociadas a Brimonidina tartrato:**
La dorzolamida no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min) o con acidosis hiperclorémica. Dado que la dorzolamida y sus metabolitos se excretan principalmente por vía renal, la dorzolamida está, contraindicada en dichos pacientes.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- **Asociadas a Dorzolamida clorhidrato:**

Advertencias y precauciones especiales de uso

No se ha estudiado la dorzolamida en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que debe utilizarse con precaución en estos pacientes.

El manejo de pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado requiere intervenciones terapéuticas adicionales a los agentes hipotensores oculares. La dorzolamida no se ha estudiado en pacientes con glaucoma agudo de ángulo cerrado.

La dorzolamida contiene un grupo sulfonamida, que también está presente en las sulfonamidas y, aunque se administra por vía tópica, se absorbe sistémicamente. Por lo tanto, pueden producirse los mismos tipos de reacciones adversas atribuibles a las sulfonamidas, incluidas reacciones graves como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Si aparecen signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, se debe suspender el uso de este preparado.

El tratamiento con inhibidores orales de la anhidrasa carbónica se ha asociado con urolitiasis como resultado de alteraciones del equilibrio ácido-base, especialmente en pacientes con antecedentes de cálculos renales. Aunque no se han observado

alteraciones ácido-base con dorzolamida, la urolitiasis se ha notificado con poca frecuencia. Dado que la dorzolamida es un inhibidor tópico de la anhidrasa carbónica que se absorbe sistémicamente, los pacientes con antecedentes de cálculos renales pueden tener un mayor riesgo de urolitiasis durante su uso.

Si se observan reacciones alérgicas (por ejemplo, conjuntivitis y reacciones palpebrales), se debe considerar la suspensión del tratamiento.

Existe la posibilidad de un efecto aditivo sobre los conocidos efectos sistémicos de la inhibición de la anhidrasa carbónica en pacientes que reciben un inhibidor oral de la anhidrasa carbónica y dorzolamida. No se recomienda la administración concomitante de dorzolamida y de inhibidores orales de la anhidrasa carbónica.

Se han notificado edemas y descompensaciones corneales irreversibles en pacientes con defectos corneales crónicos preexistentes y/o antecedentes de cirugía intraocular durante el tratamiento con dorzolamida. La dorzolamida tópica debe emplearse con precaución en estos pacientes.

Se han descrito desprendimientos coroideos concomitantes con hipotensión ocular tras procedimientos de filtración y la administración de tratamientos supresores del humor acuoso.

Población pediátrica

La dorzolamida no se ha estudiado en pacientes con una edad gestacional inferior a 36 semanas ni en menores de una semana de edad. Los pacientes con inmadurez tubular renal significativa solo deben recibir dorzolamida tras una cuidadosa evaluación de la relación beneficio-riesgo debido al posible riesgo de acidosis metabólica.

A partir de los datos limitados disponibles, no hay diferencias en el perfil de reacciones adversas en niños en comparación con adultos. No obstante, en general, los ojos de los niños presentan una reacción más intensa ante un estímulo dado que el ojo adulto. La irritación podría afectar a la adherencia al tratamiento en niños.

- **Asociadas a Timolol maleato:**

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Al igual que otros medicamentos oftálmicos de aplicación tópica, el timolol se absorbe de forma sistémica. Debido a su componente beta-adrenérgico, el timolol puede provocar los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y de otro tipo que se observan con los bloqueadores beta-adrenérgicos sistémicos. La incidencia de reacciones adversas sistémicas después de la administración oftálmica tópica es menor que con la administración sistémica.

Trastornos cardíacos

En pacientes con enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, cardiopatía isquémica, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) e hipotensión, el tratamiento con betabloqueantes debe evaluarse de forma crítica y considerarse la terapia con otras sustancias activas. Los pacientes con enfermedades cardiovasculares deben ser controlados para detectar signos de empeoramiento de estas enfermedades y de reacciones adversas.

Debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción, los betabloqueantes solo deben administrarse con precaución a pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado. La insuficiencia cardíaca debe estar adecuadamente controlada antes de iniciar el tratamiento con timolol en colirio. Los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca grave deben ser vigilados para detectar signos de insuficiencia cardíaca y se les debe monitorizar la frecuencia del pulso.

Trastornos vasculares

Los pacientes con alteraciones graves de la circulación periférica (por ejemplo, formas graves de enfermedad o síndrome de Raynaud) deben ser tratados con precaución.

Trastornos respiratorios

Se han notificado reacciones respiratorias, incluida la muerte por broncoespasmo, en pacientes con asma tras la administración de algunos betabloqueantes oftálmicos. El timolol en colirio debe administrarse con precaución a pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) leve o moderada y únicamente si el beneficio potencial supera el riesgo potencial.

Hipoglucemia/diabetes

Los betabloqueantes deben administrarse con precaución a pacientes propensos a hipoglucemia espontánea o con diabetes lábil, ya que pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglucemia aguda.

Los betabloqueantes también pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo.

Enfermedades corneales

Los betabloqueantes oftálmicos pueden inducir sequedad ocular. Los pacientes con enfermedades corneales deben ser tratados con precaución.

Otros agentes betabloqueantes

El efecto sobre la presión intraocular o los efectos conocidos del bloqueo beta sistémico pueden potenciarse cuando se administra timolol a pacientes que ya reciben un betabloqueante sistémico.

Estos pacientes deben ser observados estrechamente.

No se recomienda el uso de dos betabloqueantes adrenérgicos tópicos de forma simultánea.

Se han notificado casos de erupciones cutáneas y/o sequedad ocular asociadas con el uso de fármacos bloqueadores de los receptores betaadrenérgicos. La incidencia notificada es baja y, en la mayoría de los casos, los síntomas desaparecieron al suspender el tratamiento. Debe considerarse la suspensión del fármaco si se produce una reacción de este tipo que no pueda explicarse de otra forma. La interrupción del tratamiento con betabloqueantes debe ser gradual.

Desprendimiento coroideo

Se ha notificado desprendimiento coroideo con la administración de tratamiento supresor de humor acuoso (por ejemplo, timolol, acetazolamida) tras procedimientos de filtración.

Anestesia quirúrgica

Las preparaciones oftálmicas con betabloqueantes pueden bloquear los efectos de los betaagonistas sistémicos, por ejemplo, de la epinefrina (adrenalina). El anestesiólogo debe ser informado si el paciente está recibiendo timolol.

El timolol en colirio ha sido, en general, bien tolerado en pacientes con glaucoma que utilizan lentes de contacto rígidas convencionales. No se ha estudiado el timolol en pacientes que utilizan lentes fabricadas con materiales distintos al polimetilmetacrilato (PMMA), que es el material usado para fabricar lentes rígidas.

En pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, el objetivo inmediato del tratamiento es reabrir el ángulo. Para ello, se requiere la constricción pupilar con un miótico. El timolol tiene poco o ningún efecto sobre la pupila. Cuando se utilice timolol en colirio para reducir la presión intraocular elevada en el glaucoma de ángulo cerrado, debe administrarse junto con un miótico y no solo.

Se debe advertir a los pacientes que, si desarrollan una afección ocular intercurrente (por ejemplo, traumatismo, cirugía ocular o infección), deben consultar de inmediato a su médico para recibir orientación sobre el uso continuado del presente envase.

Se han notificado casos de queratitis bacteriana asociada al uso de envases multidosis de medicamentos oftálmicos tópicos. Estos envases habían sido contaminados inadvertidamente por pacientes que, en la mayoría de los casos, presentaban una enfermedad corneal concomitante o una alteración de la superficie epitelial ocular.

Reacciones anafilácticas

Durante el tratamiento con betabloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopia o de reacciones anafilácticas graves a diversos alérgenos pueden ser más reactivos ante una nueva exposición a dichos alérgenos y pueden no responder a la dosis habitual de epinefrina (adrenalina) utilizada para tratar las reacciones anafilácticas.

Población pediátrica

Las soluciones de timolol deben utilizarse con precaución en pacientes jóvenes con glaucoma.

Es importante informar a los padres acerca de los posibles efectos adversos para que puedan suspender inmediatamente el tratamiento. Entre los signos que deben vigilarse se encuentran, por ejemplo, tos y sibilancias.

Debido a la posibilidad de apnea y de respiración de Cheyne-Stokes, el medicamento debe administrarse con extrema precaución en recién nacidos, lactantes y niños pequeños. En los recién nacidos tratados con timolol también puede resultar útil un monitor portátil de apnea.

- **Asociadas a Brimonidina tartrato:**

En los niños de 2 años en adelante, especialmente en aquellos de entre 2 y 7 años y/o con un peso ≤ 20 kg, se debe tratar con precaución y vigilar estrechamente debido a la alta incidencia y gravedad de la somnolencia.

Debe tenerse precaución al tratar a pacientes con enfermedad cardiovascular grave o inestable y no controlada.

En los ensayos clínicos, algunos pacientes (12,7%) presentaron una reacción alérgica ocular con tartrato de brimonidina. Si se observan reacciones alérgicas, debe interrumpirse el tratamiento.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad ocular retardada con tartrato de brimonidina, algunas de las cuales se han asociado a un aumento de la presión intraocular (PIO).

El tartrato de brimonidina debe usarse con precaución en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral o coronaria, fenómeno de Raynaud, hipotensión ortostática o tromboangeítis obliterante.

El tartrato de brimonidina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática o renal; se recomienda precaución al tratar a estos pacientes.

Se debe vigilar a los pacientes en caso de uso prolongado.

**Para medicamentos que incluyan en su composición Cloruro de benzalconio El cloruro de benzalconio puede ser absorbido por lentes de contacto blandas y cambiar su color. Las lentes de contacto deben retirarse antes de usar este medicamento y colocarse nuevamente transcurridos 15 minutos.*

Se ha notificado que el cloruro de benzalconio puede causar irritación ocular, síntomas de ojo seco y afectar la película lagrimal y la superficie corneal. Debe utilizarse con precaución en pacientes con ojo seco y en aquellos en los que la córnea pueda estar comprometida. Los pacientes deben ser monitorizados en caso de uso prolongado.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No se debe utilizar dorzolamida durante el embarazo. No existen datos, o estos son limitados, sobre el uso de dorzolamida en mujeres embarazadas. En estudios realizados en conejos, la dorzolamida produjo efectos teratogénicos a dosis maternotóxicas.

No se ha establecido la seguridad de uso durante el embarazo en seres humanos. En estudios con animales, el tartrato de brimonidina no causó efectos teratogénicos. En conejos, el tartrato de brimonidina, a niveles plasmáticos superiores a los alcanzados durante la terapia en humanos, ha demostrado causar un aumento en la pérdida preimplantacional y una reducción del crecimiento posnatal. El tartrato de brimonidina solo debe utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial para la madre justifica el posible riesgo para el feto.

Se desconoce si la brimonidina se excreta en la leche materna humana. El compuesto se excreta en la leche de ratas lactantes. El tartrato de brimonidina no debe ser utilizado por mujeres que estén amamantando.

No se dispone de datos adecuados sobre el uso de maleato de timolol en mujeres embarazadas.

El timolol no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Para reducir la absorción sistémica.

Los estudios epidemiológicos no han evidenciado efectos teratogénicos, pero sí muestran un riesgo de retraso del crecimiento intrauterino cuando los betabloqueantes se administran por vía oral.

Además, se han observado signos y síntomas de bloqueo beta (p. ej., bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglucemia) en el recién nacido cuando los betabloqueantes se han administrado hasta el momento del parto.

Si las gotas oftálmicas de timolol se administran hasta el parto, el recién nacido debe ser cuidadosamente monitorizado durante los primeros días de vida.

Lactancia

Se desconoce si la dorzolamida y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han mostrado excreción de dorzolamida y/o sus metabolitos en la leche. Debe decidirse si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer. No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes.

El timolol es detectable en la leche materna. En el caso de madres lactantes, la decisión de interrumpir el tratamiento con timolol o suspender la lactancia debe basarse en la importancia del medicamento para la madre.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Puede producir efectos adversos como mareo, alteraciones visuales, cambios de refracción, diplopía, ptosis, episodios frecuentes de visión borrosa leve y transitoria, y fatiga, que pueden afectar la capacidad de algunos pacientes para conducir o manejar maquinaria.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oftálmica

DOSIFICACIÓN:

La dosis recomendada es de una gota en el/los ojo(s) afectado(s) dos veces al día, aproximadamente cada 12 horas.

Método de administración

Se debe indicar a los pacientes que se laven las manos antes de usar el medicamento y que eviten que la punta del envase entre en contacto con el ojo o las estructuras circundantes.

También se les debe indicar que las soluciones oftálmicas, si se manipulan incorrectamente, pueden contaminarse con bacterias comunes conocidas por causar infecciones oculares. El uso de soluciones contaminadas puede provocar daños graves en el ojo y la posterior pérdida de visión.

Al utilizar la oclusión nasolagrimal o mantener los párpados cerrados durante 2 minutos, se reduce la absorción sistémica. Esto puede dar lugar a una disminución de los efectos secundarios sistémicos y a un aumento de la actividad local.

INTERACCIONES:

- *Asociadas a Dorzolamida clorhidrato:*

No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica con dorzolamida, ni en adultos ni en niños.

En estudios clínicos, la dorzolamida se utilizó de forma concomitante con los siguientes medicamentos sin evidencia de interacciones adversas: solución oftálmica de timolol, solución oftálmica de betaxolol y medicamentos sistémicos, incluidos inhibidores de la ECA, bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos (incluida la aspirina) y hormonas (p. ej., estrógeno, insulina, tiroxina).

La asociación entre dorzolamida y mióticos o agonistas adrenérgicos no ha sido completamente evaluada durante la terapia para el glaucoma.

- **Asociadas a Timolol maleato:**

No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica con el maleato de timolol.

Existe la posibilidad de que se produzcan efectos aditivos que resulten en hipotensión y/o bradicardia marcada cuando la solución oftálmica de betabloqueadores se administre de forma concomitante con bloqueadores de los canales de calcio por vía oral, agentes bloqueadores betaadrenérgicos, antiarrítmicos (incluida la amiodarona), glucósidos digitálicos, alcaloides de rauwolfia, parasimpaticomiméticos o guanetidina.

Aunque el timolol solo produce poco o ningún efecto sobre el tamaño pupilar, se ha notificado ocasionalmente midriasis como resultado del uso concomitante de betabloqueadores oftálmicos y epinefrina (adrenalina).

Se ha informado de potenciación del bloqueo beta sistémico (p. ej., disminución de la frecuencia cardíaca, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores de CYP2D6 (p. ej., quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol.

Los agentes bloqueadores betaadrenérgicos orales pueden agravar la hipertensión de rebote que puede seguir a la suspensión de la clonidina.

Se recomienda una estrecha vigilancia del paciente cuando se administra un betabloqueador a pacientes que reciben fármacos que agotan las catecolaminas, como la reserpina, debido a la posible aparición de efectos aditivos y la producción de hipotensión y/o bradicardia marcada, que pueden provocar vértigo, síncope o hipotensión ortostática.

Los antagonistas orales de los canales de calcio pueden utilizarse en combinación con agentes bloqueadores betaadrenérgicos cuando la función cardíaca sea normal, pero deben evitarse en pacientes con función cardíaca deteriorada.

Existe la posibilidad de que se produzcan hipotensión, trastornos de la conducción auriculoventricular (AV) e insuficiencia ventricular izquierda en pacientes que reciben un agente betabloqueador cuando se añade un bloqueador de los canales de calcio por vía oral al régimen de tratamiento. La naturaleza de los posibles efectos cardiovasculares adversos tiende a depender del tipo de bloqueador de los canales de calcio utilizado. Los derivados de la dihidropiridina, como la nifedipina, pueden provocar hipotensión, mientras que el verapamilo o el diltiazem presentan mayor propensión a producir trastornos de la conducción AV o insuficiencia ventricular izquierda cuando se usan junto con un betabloqueador.

Los bloqueadores intravenosos de los canales de calcio deben utilizarse con precaución en pacientes que reciben agentes bloqueadores betaadrenérgicos.

El uso concomitante de agentes bloqueadores betaadrenérgicos y digitálicos junto con diltiazem o verapamilo puede tener efectos aditivos en la prolongación del tiempo de conducción AV.

- **Asociadas a Brimonidina tartrato:**

El tartrato de brimonidina está contraindicado en pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) y en pacientes que toman antidepresivos que afectan la transmisión noradrenérgica (p. ej., antidepresivos tricíclicos y mianserina).

Aunque no se han realizado estudios específicos de interacciones con otros medicamentos para el tartrato de brimonidina, se debe considerar la posibilidad de un efecto aditivo o potenciador con depresores del sistema nervioso central (alcohol, barbitúricos, opiáceos, sedantes o anestésicos).

No se dispone de datos sobre el nivel de catecolaminas circulantes tras la administración de tartrato de brimonidina. Sin embargo, se recomienda precaución en pacientes que toman medicamentos que puedan afectar el metabolismo y la captación de aminas circulantes, como clorpromazina, metilfenidato o reserpina.

Tras la aplicación de tartrato de brimonidina, en algunos pacientes se observaron descensos clínicamente insignificantes de la presión arterial. Se recomienda precaución cuando se utilicen simultáneamente medicamentos como antihipertensivos y/o glucósidos cardíacos.

Se recomienda precaución al iniciar (o modificar la dosis de) un medicamento sistémico concomitante (independientemente de la forma farmacéutica) que pueda interactuar con los agonistas α -adrenérgicos o interferir en su actividad, es decir, agonistas o antagonistas de los receptores adrenérgicos (p. ej., isoprenalina, prazosina).

REACCIONES ADVERSAS:

- **Asociadas a Dorzolamida clorhidrato:**

En estudios a largo plazo realizados en pacientes tratados con dorzolamida en monoterapia o como terapia coadyuvante con un betabloqueador oftálmico, la causa más frecuente de suspensión del tratamiento (aproximadamente el 3%) fue la aparición de reacciones adversas oculares relacionados con el medicamento, principalmente conjuntivitis y reacciones en los párpados.

Dentro de cada categoría de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad decreciente. Se han utilizado las siguientes terminologías para clasificar la aparición de efectos indeseables: 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 puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: cefalea

Raros: mareo, parestesia

Trastornos oculares:

Muy frecuentes: sensación de ardor y escozor

Frecuentes: queratitis punctata superficial, inflamación del párpado, irritación palpebral, conjuntivitis, prurito ocular, lagrimeo, visión borrosa

Poco frecuentes: iridociclitis

Raros: edema corneal, hipotonía ocular, desprendimiento coroideo tras cirugía de filtración, miopía transitoria (que se resolvió tras la suspensión del tratamiento), irritación incluyendo enrojecimiento, dolor, formación de costras en el párpado

Frecuencia no conocida: sensación de cuerpo extraño en el ojo

Trastornos cardíacos:

Frecuencia no conocida: palpitaciones, taquicardia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Raros: epistaxis

Frecuencia no conocida: disnea

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: náuseas, sabor amargo

Raros: irritación de garganta, sequedad bucal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raros: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, dermatitis de contacto

Trastornos renales y urinarios:

Raros: urolitiasis

Trastornos vasculares:

Frecuencia no conocida: hipertensión

Trastornos generales y en el lugar de administración:

Frecuentes: astenia/fatiga

Raros: hipersensibilidad: signos y síntomas de reacciones locales (reacciones palpebrales) y reacciones alérgicas sistémicas que incluyen angioedema, urticaria y prurito, erupción cutánea, dificultad respiratoria, y en raras ocasiones broncoespasmo

Exploraciones complementarias:

La dorzolamida no se asoció con alteraciones electrolíticas clínicamente significativas.

- *Asociadas a Timolol maleato:*

Efectos indeseables

Al igual que otros medicamentos oftálmicos de aplicación tópica, el timolol se absorbe en la circulación sistémica. Esto puede causar efectos indeseables similares a los observados con los agentes bloqueadores beta administrados por vía sistémica. La incidencia de reacciones adversas sistémicas tras la administración oftálmica tópica es menor que con la administración sistémica.

Las siguientes reacciones adversas se han notificado con la administración ocular de esta u otras formulaciones de maleato de timolol, ya sea en ensayos clínicos o desde su comercialización.

También se han comunicado efectos adicionales en la experiencia clínica con timolol maleato sistémico, que podrían considerarse efectos potenciales del timolol maleato oftálmico. Asimismo, se incluyen reacciones adversas observadas dentro de la clase de betabloqueadores oftálmicos, que potencialmente podrían ocurrir con el timolol.

Trastornos oculares:

Signos y síntomas de irritación ocular (p. ej., ardor, escozor, picor, lagrimeo, enrojecimiento), conjuntivitis, blefaritis, queratitis, sequedad ocular, disminución de la sensibilidad corneal, visión borrosa, erosión corneal. Trastornos visuales, incluidos cambios refractivos (debido en algunos casos a la suspensión de la terapia miótica), diplopía, ptosis y desprendimiento coroideo tras cirugía filtrante. Muy raramente se han notificado casos de calcificación corneal asociados al uso de colirios que contienen fosfato en pacientes con daño corneal significativo.

Trastornos del oído y del laberinto:

Tinnitus.

Trastornos cardíacos:

Bradicardia, dolor torácico, palpitaciones, edema, arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva, bloqueo auriculoventricular, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca. A nivel sistémico: bloqueo auriculoventricular (de segundo o tercer grado), bloqueo sinoauricular, edema pulmonar, empeoramiento de la insuficiencia arterial, empeoramiento de la angina de pecho, vasodilatación.

Trastornos vasculares:

Hipotensión, fenómeno de Raynaud, manos y pies fríos, claudicación intermitente.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Broncoespasmo (predominantemente en pacientes con enfermedad broncoespástica preexistente), disnea, tos, insuficiencia respiratoria. A nivel sistémico: estertores.

Trastornos generales y en el lugar de administración:

Astenia, fatiga.

A nivel sistémico: dolor en las extremidades, disminución de la tolerancia al ejercicio.

Trastornos gastrointestinales:

Disgeusia, náuseas, dispepsia, diarrea, sequedad de boca, dolor abdominal, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

**Alopecia, erupción psoriasiforme o exacerbación de la psoriasis, erupción cutánea.
A nivel sistémico: sudoración, dermatitis exfoliativa.**

Trastornos del sistema inmunológico:

Lupus eritematoso sistémico, prurito.

A nivel sistémico: signos y síntomas de reacciones alérgicas, incluyendo anafilaxia, angioedema, urticaria, erupción localizada y generalizada, reacción anafiláctica.

Trastornos psiquiátricos:

Depresión, insomnio, pesadillas, pérdida de memoria, alucinaciones.

A nivel sistémico: disminución de la concentración, incremento de los sueños.

Trastornos del sistema nervioso:

Síncope, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, cefalea, mareo, aumento de los signos y síntomas de miastenia gravis, parestesia.

A nivel sistémico: vértigo, debilidad localizada.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Disfunción sexual como impotencia, disminución de la libido. Enfermedad de Peyronie.

A nivel sistémico: dificultad para orinar.

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Hipoglucemia.

A nivel sistémico: hiperglucemia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Mialgia.

A nivel sistémico: artralgia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

A nivel sistémico: púrpura no trombocitopénica.

- *Asociadas a Brimonidina tartrato:*

Las reacciones adversas más comúnmente notificadas son sequedad bucal, hiperemia ocular y sensación de ardor/escozor, todas ellas ocurriendo en un 22 a 25 % de los pacientes. Generalmente son transitorias y no suelen tener una gravedad que requiera la interrupción del tratamiento.

En los ensayos clínicos, se observaron síntomas de reacciones alérgicas oculares en el 12,7 % de los pacientes (lo que llevó a la suspensión del tratamiento en el 11,5 %), con un inicio entre los 3 y 9 meses en la mayoría de los casos.

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad decreciente. Las siguientes terminologías se utilizan para clasificar la frecuencia de aparición:

Muy frecuentes ($>1/10$)

Frecuentes ($>1/100$ a $<1/10$)

Poco frecuentes ($>1/1.000$ a $<1/100$)

Raras ($>1/10.000$ a $<1/1.000$)

Muy raras ($<1/10.000$)

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

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: palpitaciones/alteraciones del ritmo (incluidas bradicardia y taquicardia).

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea, somnolencia.

Frecuentes: alteración del gusto, mareo.

Muy raras: síncope.

Trastornos oculares

Muy frecuentes:

- Irritación ocular, incluídas reacciones alérgicas (hiperemia, ardor/escozor, prurito, sensación de cuerpo extraño, folículos conjuntivales).
- Visión borrosa.
- Blefaritis alérgica, blefaroconjuntivitis alérgica, conjuntivitis alérgica, reacción ocular alérgica y conjuntivitis folicular.

Frecuentes:

- Irritación local (hiperemia y edema palpebral, blefaritis, edema y secreción conjuntival, dolor ocular y lagrimeo).
- Fotofobia.
- Erosión y tinción corneal.
- Sequedad ocular.
- Palidez conjuntival.

- **Visión anormal.**
- **Conjuntivitis.**

Muy raras:

- **Iritis (uveítis anterior).**
- **Miosis.**

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: síntomas de vías respiratorias superiores.

Poco frecuentes: sequedad nasal.

Raras: disnea.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: sequedad bucal.

Frecuentes: síntomas gastrointestinales.

Trastornos vasculares

Muy raras: hipertensión, hipotensión.

Trastornos generales y en el lugar de administración

Muy frecuentes: fatiga.

Frecuentes: astenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: reacciones alérgicas sistémicas.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: depresión.

Muy raras: insomnio.

**Reacciones adversas identificadas en la experiencia poscomercialización
(Frecuencia no conocida)**

Trastornos oculares

Iridociclitis (uveítis anterior).

Prurito palpebral.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Reacciones cutáneas, incluyendo eritema, edema facial, prurito, exantema y vasodilatación.

En casos donde la brimonidina se ha utilizado como parte del tratamiento médico del glaucoma congénito, se han notificado síntomas de sobredosis, como pérdida de conciencia, letargo, somnolencia, hipotensión, hipotonía, bradicardia, hipotermia, cianosis, palidez, depresión respiratoria y apnea, en recién nacidos y lactantes que recibieron brimonidina.

En un estudio fase 3 de tres meses en niños de 2 a 7 años con glaucoma no controlado adecuadamente con betabloqueadores, se notificó una alta prevalencia de somnolencia (55 %) con brimonidina como tratamiento complementario. En el 8 % de los casos fue grave y llevó a la suspensión del tratamiento en el 13 %. La incidencia de somnolencia disminuyó con la edad, siendo menor en el grupo de 7 años (25 %), pero estuvo más relacionada con el peso, presentándose con mayor frecuencia en niños con ≤ 20 kg (63 %) frente a > 20 kg (25 %).

Condición de venta: Con formula facultativa

Norma Farmacológica: 11.3.6.0.N60

Finalmente, se requiere al interesado ajustar la información farmacológica, así como inserto e IPP conforme al presente concepto

3.1.13.19 NITROGLICERINA

Expediente : 20228695
Radicado : 20221102400
Fecha : 06/01/2022
Interesado : TROIKA PHARMACEUTICALS LIMITED / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la información farmacológica allegada en radicado No. 20221102400.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que la presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo nitroglicerina, en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

CONCENTRACIÓN:

NITROGLICERINA solución inyectable 0,1 mg / mL
NITROGLICERINA solución inyectable para infusión 10 mg / 100 mL (100 µg / mL)
NITROGLICERINA solución inyectable 0,2 mg / mL
NITROGLICERINA solución inyectable para infusión 20 mg / 100 mL
NITROGLICERINA solución inyectable 0,4 mg / mL
NITROGLICERINA solución inyectable para INFUSIÓN 400 µg / mL (40 mg / 100 mL)
NITROGLICERINA solución inyectable para infusión 0,8 mg / Ampolla (10 mL)
NITROGLICERINA solución inyectable para infusión 5 mg / mL
NITROGLICERINA solución inyectable para infusión 50 mg / Ampolla (10 mL)
NITROGLICERINA solución inyectable para infusión 25 mg / Ampolla (5 mL)

FORMA FARMACÉUTICA: Solución inyectable

INDICACIONES:

Prevención y tratamiento de la angina de pecho

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a los nitritos, anemia severa, presión intraocular o intracraneal aumentada.

La inyección de Nitroglicerina intravenosa está contraindicada en las siguientes patologías: En pacientes con taponamiento pericardico, Cardiomiopatía restrictiva o pericarditis constrictiva.

Las soluciones con dextrosa pueden estar contraindicadas en pacientes con alergia conocida al maíz o a productos derivados del maíz.

No use la inyección de nitroglicerina en dextrosa al 5% en pacientes que estén tomando ciertos fármacos para la disfunción eréctil (inhibidores de la fosfodiesterasa) como el sildenafil, el tadalafilo o el vardenafilo. El uso simultáneo puede causar hipotensión severa, síncope o isquemia del miocardio.

No use la inyección de nitroglicerina en dextrosa al 5% en pacientes que estén tomando Riociguat, un estimulador soluble de la Guanilato ciclasa. Su uso concomitante puede causar hipotensión.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Angina inestable: La infusión de nitroglicerina puede usarse para reducir la demanda de oxígeno del miocardio en proporción a la reducción de la precarga y la poscarga. Puede estar indicada para el control de episodios de angina en pacientes con angina inestable que no responden al tratamiento estándar y/o a betabloqueantes.

Puede ocurrir hipotensión severa y shock incluso con pequeñas dosis de nitroglicerina. Monitoree a los pacientes que puedan estar con hipovolemia o que, por cualquier razón, estén hipotensos. La hipotensión inducida por nitroglicerina puede ir acompañada de bradicardia paradójica y aumento de la angina de pecho. La terapia con nitratos puede agravar la angina causada por miocardiopatía hipertrófica. Se ha informado sobre el desarrollo de tolerancia y la ocurrencia de tolerancia cruzada a otros compuestos de nitro.

Se recomienda monitorizar regularmente la presión arterial y la frecuencia del pulso durante la infusión de nitroglicerina.

Terminado el tratamiento reducir progresivamente la aplicación en un periodo de cuatro a seis semanas.

La nitroglicerina migra rápidamente en numerosos plásticos, incluyendo a los plásticos de cloruro de polivinilo (PVC) normalmente utilizados en los equipos de administración intravenosa. La absorción de la nitroglicerina por las líneas de PVC aumenta cuando la línea es larga, las tasas de flujo son bajas y la concentración de nitroglicerina de la solución es elevada. La fracción administrada del contenido original de nitroglicerina en la solución ha sido del 20-60% en estudios publicados empleando líneas de PVC; esta fracción varía con el tiempo durante una sola infusión, y no puede emplearse un factor de corrección sencillo.

La línea de PVC ha sido empleada en la mayoría de los estudios publicados sobre la nitroglicerina intravenosa, pero las dosis documentadas se han calculado multiplicando la tasa de flujo de la solución por la concentración original de la nitroglicerina en la solución.

Las dosis realmente administradas han sido menores, en ocasiones muy inferiores, a las documentadas.

Se dispone de equipos de administración intravenosa relativamente no absorbentes. Si la nitroglicerina intravenosa se administra mediante una línea no absorbente, las dosis basadas en los reportes publicados serán generalmente demasiado altas.

Algunos filtros intravenosos instalados en las líneas también absorben la nitroglicerina; debe evitarse el uso de dichos filtros.

No deben administrarse soluciones de dextrosa sin electrolitos a través del mismo equipo de administración que la sangre, dado que esto puede causar pseudoaglutinación o hemólisis. La administración intravenosa de soluciones puede causar sobrecarga de fluidos, dando lugar a la dilución de las concentraciones de electrolitos séricos, sobrehidratación y a estados congestivos de edema pulmonar.

El riesgo de estados dilucionales es inversamente proporcional a las concentraciones electrolíticas de las inyecciones.

El riesgo de una sobrecarga de solutos causante de estados congestivos con edema pulmonar y periférico es directamente proporcional a las concentraciones electrolíticas de las inyecciones.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:
Intravenosa

DOSIFICACIÓN:

La nitroglicerina es un fármaco potente que debe diluirse en una solución de dextrosa (5%) BP o de cloruro de sodio (0.9%) BP antes de su infusión.

La dosis debe determinarse según las necesidades individuales del paciente y dependiendo de la respuesta requerida y los posibles efectos adversos.

Dosis habitual para adultos para la angina de pecho
Solución intravenosa :5 mcg/min de infusión intravenosa continua a través de un tubo no absorbente; Aumente en 5 mcg/min cada 3 a 5 minutos según sea necesario hasta 20 mcg/min, luego en 10 o 20 mcg/min si es necesario.

Para mantener una tasa de infusión adecuada, es necesaria la evaluación clínica y el monitoreo regular de la presión arterial. La medición de la presión capilar pulmonar en cuña y el gasto cardíaco también pueden usarse para ajustar la dosis según la respuesta.

Angina inestable

La dosis inicial recomendada es de 10 microgramos/min, aumentando en pasos de 5-10 microgramos/min a intervalos de aproximadamente 30 minutos.

159

Acta No. 09 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

INTERACCIONES:

Sildenafil (Viagra): el sildenafil tiene efectos conocidos sobre la vía del óxido nítrico/GMPc y se ha demostrado que potencia los efectos hipotensores de los nitratos como la nitroglicerina.

Se recomienda adoptar precauciones si la nitroglicerina se administra simultáneamente con otros vasodilatadores (papaverina, ergotamina, vincamina, etc.) debido a la posibilidad de un efecto aditivo.

El tratamiento concomitante con otros medicamentos como los antagonistas del calcio, betabloqueantes, diuréticos, antihipertensivos, antidepresivos tricíclicos y tranquilizantes mayores puede potenciar el efecto hipotensor de la nitroglicerina

La nitroglicerina a dosis altas puede interferir en el efecto anticoagulante de la heparina

Fertilidad, embarazo y lactancia

Como norma general la nitroglicerina deberá prescribirse con cautela en el embarazo. Se desconoce si la nitroglicerina se excreta en la leche materna, por lo que se no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La nitroglicerina puede producir sofocos, vértigo, hipotensión, etc., especialmente al inicio del tratamiento.

Por lo tanto, se recomienda precaución en caso de conducir o manejar máquinas peligrosas.

La cantidad de alcohol de este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas a los nitratos orgánicos que se han reportado incluyen: hipotensión, taquicardia, náuseas, arcadas, diaforesis (sudoración profusa), aprensión, dolor de cabeza, inquietud, espasmos musculares, malestar retroesternal, palpitaciones, mareos y dolor abdominal. En raras ocasiones se ha observado bradicardia paradójica.

Síntomas y Tratamiento de la Sobredosis

La sobredosis generalmente resulta en hipotensión y taquicardia. Se puede revertir elevando las piernas del paciente o disminuyendo o suspendiendo la infusión. En casos graves de sobredosis, se recomienda la administración intravenosa de metoxamina o fenilefrina.

Sobredosis

Los síntomas asociados a la sobredosificación de nitroglicerina son ruborización de cara y cuello, vértigo, hipotensión, taquicardia y cefalea de tipo terebrante. El tratamiento de la hipotensión depende de la magnitud de ésta: la medida inicial consiste en elevar las extremidades inferiores y, en caso necesario, vendar éstas de forma centripeta. La hipotensión severa cede habitualmente con clorhidrato de fenilefrina o bitartrato de levarterenol y, en determinadas ocasiones, se requiere una expansión del volumen plasmático mediante la administración de plasma o soluciones de electrolitos. La metahemoglobinemia se tratará mediante la administración de azul de metileno por vía intravenosa a dosis de 1 a 4 mg/kg de peso.

Condición de venta: Con formula facultativa

Norma Farmacológica: 7.1.0.0.N10

La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra mediante Radicado 20221102400 se solicita para nitroglicerina solución inyectable 5 mg/mL (MYONIT®) evaluación farmacológica que incluye las nuevas indicaciones *“1) Cirugía: La nitroglicerina está indicada para el control rápido de la hipertensión durante la cirugía cardíaca. También puede usarse para la producción y el mantenimiento de una hipotensión controlada durante procedimientos quirúrgicos. La nitroglicerina puede administrarse para controlar la isquemia miocárdica tanto durante como después de una cirugía cardiovascular.*

2) Insuficiencia Cardíaca Congestiva No Responsiva Secundaria a Infarto Agudo de Miocardio: La nitroglicerina puede usarse en pacientes que presentan insuficiencia cardíaca congestiva no responsiva secundaria a un infarto agudo de miocardio”.

La Sala unifica la información farmacológica para la indicación aprobada “Prevención y tratamiento de la angina de pecho”. Adicionalmente, recomienda al interesado realizar el trámite correspondiente para las nuevas indicaciones, en el que debe allegar la información clínica que las soporte, acorde con los lineamientos del Invima.

3.1.13.20 SUNITINIB

Expediente : 20263955
 Radicado : 20231252854
 Fecha : 25/09/2023
 Interesado : Varifarma Colombia SAS / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la información farmacológica del principio activo SUNITINIB forma farmacéutica cápsulas duras.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que la presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos sunitinib en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada cápsula dura contiene 25 mg de sunitinib

Cada cápsula dura contiene 12,5 mg de sunitinib

Cada cápsula dura contiene 50 mg de sunitinib

Cada cápsula dura contiene 37,5 mg de sunitinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Tratamiento de tumores malignos del estroma gastrointestinal (GIST) irresecable y/o metastásico en adultos, después del fracaso del tratamiento con imatinib debido a resistencia o intolerancia. Tratamiento del carcinoma de células renales avanzado/metastásico (mRCC) en adultos. Tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) irresecables o metastásicos, bien diferenciados, con progresión de la enfermedad en adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la formulación.

Precauciones y advertencias:

La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede reducir la concentración plasmática de sunitinib.

La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede aumentar la concentración plasmática de sunitinib.

Trastornos de la piel y del tejido

Se debe advertir a los pacientes que la despigmentación del pelo o la piel puede ocurrir durante el tratamiento con sunitinib. Otros efectos dermatológicos posibles pueden incluir sequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o erupción en las palmas de las manos y las plantas de los pies.

Las reacciones mencionadas anteriormente no fueron acumulativas, fueron normalmente reversibles, y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversible tras la interrupción de sunitinib. Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, incluidos casos de eritema multiforme (EM), casos que podían ser de síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y de necrólisis epidérmica tóxica (NET), algunos con desenlace mortal. Si se confirma la presencia de signos o síntomas de SSJ, NET o EM (por ejemplo, erupción cutánea

progresiva, a menudo acompañada de ampollas o de lesiones en las mucosas), debe discontinuarse el tratamiento con sunitinib. Si se confirma el diagnóstico de SSJ o de NET, no debe reiniciarse el tratamiento. En algunos casos de sospecha de EM, los pacientes toleraron la reintroducción del tratamiento con sunitinib a una dosis inferior una vez resuelta la reacción; algunos de esos pacientes recibieron, además, tratamiento concomitante con corticoesteroides o antihistamínicos.

Hemorragia y hemorragia tumoral

En los ensayos clínicos con sunitinib y durante la vigilancia pos-comercialización, se han notificado acontecimientos hemorrágicos, algunos de ellos mortales, como hemorragia gastrointestinal, respiratoria, del tracto urinario y cerebral.

La valoración rutinaria de los acontecimientos hemorrágicos debe incluir recuentos sanguíneos completos y examen físico.

La epistaxis fue la reacción adversa hemorrágica más frecuente, habiendo sido notificada en aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores sólidos que experimentaron acontecimientos hemorrágicos. Algunos de estos acontecimientos de epistaxis fueron graves, si bien muy raramente mortales.

Se han notificado acontecimientos de hemorragia tumoral, en ocasiones asociados con necrosis tumoral; algunos de estos acontecimientos hemorrágicos fueron mortales.

La hemorragia tumoral puede ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida o como hemorragia pulmonar.

Se han observado casos de hemorragia pulmonar, algunos con desenlace mortal, en ensayos clínicos y se han notificado en la experiencia pos-comercialización en pacientes tratados con sunitinib para CCRM, GIST y cáncer de pulmón. Sunitinib no está aprobado para el uso en pacientes con cáncer de pulmón.

Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes (por ejemplo, warfarina, acenocumarol) pueden ser monitorizados periódicamente mediante recuento sanguíneo completo (plaquetas), factores de coagulación (PT/INR) y examen físico.

Trastornos gastrointestinales

Las reacciones adversas gastrointestinales que se notificaron más frecuentemente fueron diarrea, náuseas/vómitos, dolor abdominal, dispepsia y estomatitis/dolor bucal; también se han notificado casos de esofagitis.

El tratamiento de soporte de las reacciones adversas gastrointestinales que requieren tratamiento puede incluir medicación con propiedades antieméticas, antidiarreicas o antiácidas.

Se notificaron complicaciones gastrointestinales graves, algunas veces mortales, incluyendo perforación intestinal, en paciente con tumores intra-abdominales tratados con sunitinib.

Hipertensión

Se ha notificado hipertensión relacionada con sunitinib, incluyendo hipertensión grave (> 200 mm Hg sistólica o 110 mm Hg diastólica). Se debe someter a los pacientes a un seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en pacientes que presenten hipertensión grave no controlada mediante intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté adecuadamente controlada.

Trastornos hematológicos

Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos y recuentos disminuidos de plaquetas en asociación con sunitinib. Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Ninguno de estos acontecimientos de los estudios Fase 3 fue mortal, aunque durante la vigilancia pos-comercialización se han notificado raramente acontecimientos hematológicos mortales, incluyendo hemorragia asociada a trombocitopenia e infecciones neutropénicas.

Se ha observado la aparición de anemia tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib.

Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con sunitinib.

Trastornos cardiacos

Se han notificado acontecimientos cardiovasculares, incluyendo fallo cardiaco, cardiomiopatía, fracción de eyección del ventrículo izquierdo por debajo del límite inferior de la normalidad, miocarditis, isquemia miocárdica e infarto de miocardio, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con sunitinib. Estos datos sugieren que sunitinib incrementa el riesgo de cardiomiopatía. En los pacientes tratados no se han identificado factores de riesgo adicionales específicos para cardiomiopatías inducidas por sunitinib aparte del efecto específico del medicamento. Se debe usar sunitinib con precaución en los pacientes con riesgo o antecedentes de estos eventos.

Fueron excluidos de todos los ensayos clínicos con sunitinib los pacientes que presentaron acontecimientos cardíacos dentro de los 12 meses previos a la administración de sunitinib, tales como infarto de miocardio (incluyendo angina grave/inestable), bypass arterial coronario/periférico, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (ICC), accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o embolismo pulmonar. Se desconoce si los pacientes con estas patologías concomitantes pueden encontrarse en un riesgo más alto de desarrollar disfunción del ventrículo izquierdo relacionada con sunitinib.

Se aconseja a los médicos que valoren este riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento.

Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados en relación con los signos clínicos y síntomas de ICC mientras reciben sunitinib, especialmente los pacientes con factores de riesgo cardíacos y/o antecedentes de arteriopatía coronaria. Deben considerarse evaluaciones basales y periódicas de la FEVI mientras el paciente esté recibiendo sunitinib. En pacientes sin factores de riesgo cardíacos, debe considerarse una evaluación basal de la fracción de eyección.

En presencia de manifestaciones clínicas de ICC, se recomienda la suspensión de sunitinib. La administración de sunitinib debe interrumpirse y/o reducirse la dosis en pacientes sin evidencia clínica de ICC pero con una fracción de eyección $<50\%$ y $>20\%$ por debajo del nivel basal.

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado prolongación del intervalo QT y Torsade de pointes en pacientes expuestos a sunitinib.

La prolongación del intervalo QT puede provocar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de pointes.

Sunitinib debe utilizarse con precaución en pacientes con historial conocido de prolongación del intervalo QT, en pacientes que están en tratamiento con antiarrítmicos, o con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, o en pacientes con enfermedad cardíaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electrolíticas. La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 debe estar limitada por el posible incremento de las concentraciones plasmáticas de sunitinib.

Acontecimientos tromboembólicos venosos

Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en pacientes que recibieron sunitinib, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. En la vigilancia pos-comercialización se han observado casos de embolismo pulmonar con desenlace mortal.

Acontecimientos tromboembólicos arteriales

Se han notificado casos de acontecimientos tromboembólicos arteriales (ATA), en ocasiones mortales, en pacientes tratados con sunitinib. Los acontecimientos más frecuentes fueron accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e infarto cerebral. Los factores de riesgo asociados con los ATA, aparte de la enfermedad maligna subyacente y la edad ≥ 65 años, incluían hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad trombo embólica previa.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o de disecciones arteriales. Antes de iniciar la administración de sunitinib, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como la hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Microangiopatía trombótica (MAT)

El diagnóstico de MAT, incluyendo púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y síndrome hemolítico urémico (SHU), en ocasiones con insuficiencia renal o desenlace mortal, se debe considerar en el caso de anemia hemolítica, trombocitopenia, fatiga, manifestaciones neurológicas variables, alteración renal y fiebre. El tratamiento con sunitinib se debe interrumpir en los pacientes que desarrollen MAT y se debe iniciar inmediatamente el tratamiento adecuado. Se ha observado que los efectos de MAT son reversibles tras la interrupción del tratamiento.

Alteraciones tiroideas

Se recomienda realizar la analítica basal de la función tiroidea en todos los pacientes. Aquellos pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo pre-existente se deben tratar conforme a la práctica médica habitual antes de iniciar el tratamiento con sunitinib. Durante el tratamiento con sunitinib, se debe realizar una monitorización rutinaria de la función tiroidea cada 3 meses. Además, durante el tratamiento, los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de alteraciones tiroideas, y los pacientes que desarrollen cualquier signo y/o síntoma que sugiera alteración tiroidea se deben someter a análisis de la función tiroidea, tal y como esté clínicamente indicado. Los pacientes que desarrollen una alteración tiroidea deben ser tratados conforme a la práctica médica habitual.

Se ha observado que el hipotiroidismo se produce tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib.

Pancreatitis

Se observaron aumentos en la actividad de la lipasa y la amilasa séricas en pacientes con varios tumores sólidos que recibieron sunitinib. Los aumentos en la actividad de la lipasa

fueron transitorios y en general no se acompañaron de signos ni síntomas de pancreatitis en los sujetos con varios tumores sólidos.

Se han notificado casos de acontecimientos pancreáticos graves, algunos de ellos con desenlace mortal. Si se presentan síntomas de pancreatitis, los pacientes deben suspender el tratamiento con sunitinib y se les debe proporcionar soporte médico adecuado.

Hepatotoxicidad

Se ha observado hepatotoxicidad en pacientes tratados con sunitinib. Se observaron casos de insuficiencia hepática, algunos de ellos con resultado mortal, en <1% de los pacientes con tumores sólidos tratados con sunitinib. Se deben monitorizar las pruebas de función hepática (niveles de alanina transaminasa [ALT], aspartato transaminasa [AST], bilirrubina) antes del inicio del tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento y cuando esté clínicamente indicado. Si aparecen signos o síntomas de insuficiencia hepática, se interrumpirá el tratamiento con sunitinib y se instaurarán las medidas de soporte adecuadas.

Función renal

Se han notificado casos de alteración renal, insuficiencia renal y/o insuficiencia renal aguda, en algunos casos con desenlace mortal.

Los factores de riesgo asociados a la alteración/insuficiencia renal en pacientes que reciben sunitinib incluyeron, además del CCR subyacente, edad avanzada, diabetes mellitus, insuficiencia renal subyacente, fallo cardíaco, hipertensión, sepsis, deshidratación/hipovolemia y rabdomiólisis.

En pacientes con proteinuria de moderada a severa, no se ha evaluado de manera sistemática la seguridad del tratamiento continuado con sunitinib.

Se han notificado casos de proteinuria y casos raros de síndrome nefrótico. Se recomienda realizar análisis de orina al inicio del tratamiento, realizando un seguimiento a los pacientes con el fin de detectar el desarrollo o empeoramiento de proteinuria. En pacientes con síndrome nefrótico, se debe discontinuar el tratamiento con sunitinib.

Fístula

En caso de que se forme una fístula, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib. Se dispone de información limitada del uso continuado de sunitinib en pacientes con fístula.

Alteración de la cicatrización de heridas

Durante el tratamiento con sunitinib se han notificado casos de alteración en la cicatrización de heridas.

No se han realizado ensayos clínicos formales del efecto de sunitinib sobre la cicatrización de heridas.

Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con sunitinib como medida de precaución en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica relativa al tiempo para el reinicio del tratamiento tras un procedimiento quirúrgico mayor es limitada. Por lo tanto, la decisión para reanudar el tratamiento con sunitinib después de un procedimiento quirúrgico mayor debe basarse en una evaluación clínica de la recuperación tras la cirugía.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con Sunitinib. La mayoría de los casos fueron notificados en pacientes que habían recibido un tratamiento anterior o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa, para los cuales la ONM es un riesgo identificado. Por tanto, se debe tener precaución cuando se utilicen Sunitinib y bifosfonatos por vía intravenosa tanto de forma simultánea como secuencial.

Los procedimientos dentales invasivos también se han identificado como un factor de riesgo. Antes del tratamiento con Sunitinib, se debe considerar realizar un examen dental y los adecuados cuidados dentales preventivos. En pacientes que hayan recibido previamente o estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar, si es posible, los procedimientos dentales invasivos.

Hipersensibilidad/angioedema

Si aparece angioedema debido a hipersensibilidad, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib y se instaurarán las medidas de soporte estándar.

Convulsiones

En los estudios clínicos con sunitinib y en la vigilancia pos-comercialización se han notificado convulsiones. Los pacientes con convulsiones y signos/síntomas relacionados con el síndrome de leuco encefalopatía posterior reversible (SLPR), tales como hipertensión, dolor de cabeza, disminución de la alerta, función mental alterada, y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical, deben ser controlados mediante atención médica, que incluya el control de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de sunitinib; tras la resolución, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del facultativo.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se han observado casos de SLT, en ocasiones mortales, a una frecuencia rara en ensayos clínicos y se han notificado durante la vigilancia pos-comercialización en pacientes tratados con sunitinib. Los factores de riesgo del SLT incluyen una mayor masa tumoral, insuficiencia renal crónica preexistente, oliguria, deshidratación, hipotensión y orina

acidificada. Estos pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente y tratados como esté clínicamente indicado, y se ha de considerar hidratación profiláctica.

Infecciones

Se han notificado infecciones graves, con o sin neutropenia, incluyendo algunas con desenlace mortal.

Se han notificado casos poco frecuentes de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal. Debe interrumpirse el tratamiento con sunitinib a los pacientes que presenten fascitis necrotizante, y comenzarse de inmediato la administración de un tratamiento adecuado.

Hipoglucemia

Se han notificado disminuciones de la glucosa en sangre, en ocasiones clínicamente sintomáticas y que requirieron hospitalización por la pérdida de consciencia, durante el tratamiento con sunitinib. En caso de hipoglucemia sintomática, sunitinib se debe interrumpir temporalmente.

Se deben comprobar con regularidad los niveles de glucosa en sangre de los pacientes diabéticos, con el fin de valorar si es necesario ajustar la dosis del medicamento antidiabético para reducir al mínimo el riesgo de hipoglucemia.

Encefalopatía hiperamonémica

Se ha notificado encefalopatía hiperamonémica con sunitinib. En pacientes que presenten letargo sin causa aparente o cambios en el estado mental, se debe medir el nivel de amoníaco y se debe iniciar un tratamiento clínico adecuado.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio (croscarmelosa de sodio) por cápsula; esto significa que está esencialmente “exento de sodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz y que eviten quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con sunitinib.

Embarazo

No hay estudios en mujeres embarazadas tratadas con sunitinib. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones fetales. Sunitinib no debe utilizarse durante el embarazo ni en ninguna mujer que no esté utilizando métodos anticonceptivos eficaces, a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto. Si se utiliza sunitinib durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras está en tratamiento con sunitinib, debe ser informada del daño potencial para el feto.

Lactancia

Sunitinib y/o sus metabolitos se excretan en la leche en ratas. Se desconoce si sunitinib o su principal metabolito activo se excreta en la leche materna. Puesto que las sustancias activas se excretan con frecuencia en la leche materna y debido al potencial para producir reacciones adversas graves en los niños lactantes, las mujeres no deben dar el pecho mientras tomen sunitinib.

Fertilidad

Conforme a los hallazgos no clínicos, la fertilidad de varones y mujeres podría estar comprometida por el tratamiento con sunitinib.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

El tratamiento con Sunitinib debe ser iniciado por un médico con experiencia en la administración de agentes anticancerosos.

En el caso de GIST y CCRM, la dosis recomendada de Sunitinib es de 50 mg por vía oral una vez al día, durante un periodo de 4 semanas consecutivas, seguido por un periodo de 2 semanas de descanso (régimen 4/2) para completar un ciclo de 6 semanas.

En el caso de pNET, la dosis recomendada de Sunitinib es de 37,5 mg por vía oral una vez al día, sin periodo de descanso programado. Ajustes de dosis Seguridad y tolerabilidad
En el caso de GIST y CCRM, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis diaria no debe exceder de 75 mg ni estar por debajo de 25 mg.

En el caso de pNET, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis máxima administrada en el estudio Fase 3 de pNET fue de 50 mg al día.

Puede ser necesario interrumpir la administración según la seguridad y la tolerabilidad individual.

Inhibidores/inductores del CYP3A4

La administración concomitante de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, debe evitarse. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar las dosis de sunitinib en tramos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET) basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol, debe evitarse. Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir las

dosis de sunitinib hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Se debe considerar la elección de un medicamento alternativo para administración concomitante que no tenga o con un potencial mínimo para inducir o inhibir el CYP3A4.

Poblaciones especiales

Población pediátrica No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Sunitinib en pacientes por debajo de 18 años de edad.

Pacientes de edad avanzada

Aproximadamente un tercio de los pacientes en los estudios clínicos que recibieron sunitinib tenían 65 o más años de edad. No se observaron diferencias significativas ni en seguridad ni en eficacia entre los pacientes más jóvenes y los más mayores.

Insuficiencia hepática

No es necesario realizar un ajuste de dosis inicial cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh Clases A y B). Sunitinib no ha sido estudiado en sujetos con alteración hepática severa (Child-Pugh Clase C) y por lo tanto, no se puede recomendar su uso en pacientes con alteración hepática severa.

Insuficiencia renal

No es necesario realizar ajuste de la dosis inicial cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia renal (leve-grave) o con enfermedad renal terminal en hemodiálisis. Los ajustes de dosis posteriores se deben realizar en función de la seguridad y tolerabilidad individual.

Interacciones:

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inhibidores del CYP3A4

En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de concentración máxima (C_{max}) y del área bajo la curva (AUC_{0-∞}) del combinado [sunitinib+metabolito principal], respectivamente.

La administración de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo) puede aumentar las concentraciones de sunitinib.

Por tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial para inhibir el CYP3A4.

Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir la dosis de sunitinib hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en la cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Efecto de los inhibidores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (PRCM)
Se dispone de datos clínicos limitados sobre la interacción entre sunitinib y los inhibidores de la PRCM y no se puede excluir la posibilidad de una interacción entre sunitinib y otros inhibidores de la PRCM.

Medicamentos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib

Efecto de los inductores del CYP3A4

En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de C_{max} y AUC_{0-∞}, del combinado [sunitinib + metabolito principal], respectivamente.

La administración de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o plantas medicinales conteniendo Hierba de San Juan/*Hypericum perforatum*) puede reducir las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inductores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar la dosis de sunitinib con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET), basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de sunitinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe informar a los pacientes de que pueden experimentar mareos durante el tratamiento con sunitinib.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves asociadas a sunitinib, algunas de ellas con desenlace mortal, son insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, embolismo pulmonar, perforación gastrointestinal y hemorragias (por ejemplo, hemorragia del tracto respiratorio, gastrointestinal, tumoral, del tracto urinario y cerebral). Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (experimentadas por los pacientes en los ensayos para registro de CCR, GIST y pNET) incluyeron: disminución del apetito, alteración del gusto, hipertensión, fatiga, alteraciones gastrointestinales (por ejemplo, diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos), decoloración de la piel y síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar. Estos síntomas pueden disminuir a medida que el tratamiento continúa.

Durante el tratamiento se puede desarrollar hipotiroidismo. Entre las reacciones adversas más frecuentes se encuentran las alteraciones hematológicas (por ejemplo, neutropenia, trombocitopenia y anemia).

Otros acontecimientos mortales distintos a los anteriormente indicados que se consideraron como posiblemente relacionados con sunitinib incluyeron fallo multiorgánico, coagulación intravascular diseminada, hemorragia peritoneal, insuficiencia adrenal, neumotórax, shock y muerte súbita.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se notificaron en pacientes con GIST, CCRM y pNET en una base de datos agrupada de 7.115 pacientes, se listan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y gravedad (NCI-CTCAE). También se incluyen las reacciones adversas pos-comercialización identificadas en los estudios clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($=1/10$) Frecuentes ($=1/100$ a $<1/10$) Poco frecuentes ($=1/1.000$ a $<1/100$) Raras ($=1/10.000$ a $<1/1.000$) Muy raras ($<1/10.000$) Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Infecciones víricas ^a Infecciones respiratorias ^{b,1} Abscesos ^{c,2} Infecciones por hongos ^d Infección del tracto urinario Infecciones Cutáneas ^e Sepsis ^{f,*}	Fascitis necrotizante ^a Infecciones Bacterianas ^g		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Trombocitopenia Anemia Leucopenia	Linfopenia	Pancitopenia	Microangiopatía trombótica ^{h,1}	
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	Angioedema	
Trastorno endocrinos	Hipotiroidismo		Hipertiroidismo	Tiroiditis	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito ¹	Deshidratación Hipoglucemia		Síndrome de lisis tumoral ¹	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea Alteración del gusto ¹	Neuropatía periférica Parestesia Hipoestesia	Hemorragia cerebral ¹ Accidente cerebro vascular ¹	Síndrome de leuco encefalopatía posterior reversible ¹	

		Hiperestesia	Accidente isquémico transitorio		
Trastornos oculares		Edema periorbital Edema del párpado Aumento del lagrimeo			
Trastornos cardíacos		Isquemia de miocardio ^o Disminución de la fracción de eyección ^o	Insuficiencia cardíaca congestiva Infarto de miocardio ^o Insuficiencia cardíaca ^o Cardiomiopatía ^o Derrame pericárdico Intervalo QT del electrocardiograma prolongado	Insuficiencia ventricular izquierda ^o Torsade de pointes	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Trombosis venosa profunda Sofocos Rubefacción	Hemorragia tumoral ^o		Aneurismas y disecciones arteriales ^o
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Epistaxis Tos	Embolismo pulmonar ^o Derrame pleural ^o Hemoptisis Disnea de esfuerzo Dolor orofaríngeo ^o Congestión nasal Sequedad nasal	Hemorragia pulmonar ^o Insuficiencia Respiratoria ^o		
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis ^o Dolor abdominal ^o Vómitos Diarrea	Enfermedad de reflujo gastroesofágico Disfagia Hemorragia Gastrointestinal ^o	Perforación gastrointestinal Pancreatitis Fístula anal Colitis ^o		

	Dispepsia Náuseas Estreñimiento	Esofagitis* Distensión abdominal Molestia abdominal Hemorragia rectal Sangrado gingival Ulceración de la boca Proctalgia Queilitis Hemorroides Glosodinia Dolor bucal Sequedad de boca Flatulencia Molestias orales Eruetos			
Trastornos hepatobiliares			Insuficiencia hepática* Colecistitis*⁷ Función hepática anormal	Hepatitis	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Cambio de color de la piel⁸ Síndrome de Eritro disestesia palmoplantar Erupción⁹ Cambio de coloración del pelo Sequedad de piel	Exfoliación de la piel Reacción cutánea⁸ Eczema Ampollas Eritema Alopecia Acné Prurito Hiperpigmentación de la piel Lesión de la piel Hiperqueratosis		Eritema Multiforme* Síndrome de Stevens-Johnson* Ploderna gangrenoso Necrósis epidérmica tóxica*	

		Dermatitis Trastornos en las uñas*			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades Artralgia Dolor de espalda	Dolor musculoesquelético Espasmos musculares Mialgia Debilidad muscular	Osteonecrosis mandibular Fístula*	Rabdomiólisis* Miopatía	
Trastornos renales y urinarios		Fallo renal* Insuficiencia renal aguda* Cromaturia Proteinuria	Hemorragia del tracto urinario	Síndrome nefrótico	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación de las mucosas Fatiga* Edema* Pirexia	Dolor torácico Dolor Enfermedad similar a la influenza Escalofríos	Alteración en la cicatrización		
Exploraciones complementarias		Disminución del peso Disminución del recuento de glóbulos blancos Lipasa elevada Recuento disminuido de plaquetas Disminución de la hemoglobina Amilasa elevada* Aumento de la aspartato aminotransferasa Aumento de la alanina aminotransferasa	Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre		

		Aumento de la creatinina en sangre Aumento de la presión sanguínea Aumento del ácido úrico en sangre			
--	--	---	--	--	--

* Incluyendo acontecimientos mortales Se han combinado los siguientes términos:

a Nasofaringitis y herpes oral.

b Bronquitis, infección del tracto respiratorio inferior, neumonía e infección del tracto respiratorio.

c Absceso, absceso en extremidad, absceso anal, absceso gingival, absceso hepático, absceso pancreático, absceso perineal, absceso perirrectal, absceso rectal, absceso subcutáneo y absceso dental.

d Candidiasis esofágica y candidiasis oral.

e Celulitis e infección cutánea.

f Sepsis y choque septicémico.

g Absceso abdominal, sepsis abdominal, diverticulitis y osteomielitis.

h Microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico.

i Apetito disminuido y anorexia.

j Disgeusia, ageusia y alteración del gusto.

k Síndrome coronario agudo, angina de pecho, angina inestable, oclusión de la arteria coronaria, e isquemia miocárdica.

l Fracción de eyección disminuida/anormal.

m Infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio, infarto miocárdico silencioso.

n Dolor orofaríngeo y laringofaríngeo.

o Estomatitis y estomatitis aftosa.

p Dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen y dolor en la zona superior del abdomen.

q Perforación gastrointestinal y perforación intestinal.

r Colitis y colitis isquémica.

s Colecistitis y colecistitis acalculosa.

t Piel amarilla, cambio de color de la piel y trastorno de la pigmentación.

u Dermatitis psoriasiforme, erupción exfoliativa, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción prurítica.

v Reacción cutánea y trastorno de la piel.

w Trastorno de las uñas y cambio de color de las uñas.

x Fatiga y astenia.

y Edema facial, edema y edema periférico.

z Amilasa y aumento de amilasa.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones e infestaciones

Se han notificado casos de infección grave (con o sin neutropenia), incluyendo casos mortales. Se han notificado casos de fascitis necrotizante, incluyendo del perineo, en ocasiones mortal.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos de intensidad de grado 3 y 4, respectivamente, en el 10% y 1,7% de los pacientes del estudio Fase 3 de GIST, en el 16% y 1,6% de los pacientes del estudio Fase 3 de CCRM, y en el 13% y 2,4% de los pacientes del estudio Fase 3 de pNET. Se comunicaron recuentos disminuidos de plaquetas de intensidad de grado 3 y 4, respectivamente, en el 3,7% y 0,4% de los pacientes del estudio Fase 3 de GIST, en el 8,2% y 1,1% de los pacientes del estudio Fase 3 de CCRM, y en el 3,7% y 1,2% de los pacientes del estudio Fase 3 de pNET.

En un estudio Fase 3 de GIST se notificaron acontecimientos hemorrágicos en el 18% de los pacientes tratados con sunitinib, en comparación con el 17% de los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes con CCRM no tratado previamente que recibieron sunitinib, un 39% tuvo acontecimientos hemorrágicos en comparación con un 11% de los pacientes que recibieron interferón alfa (IFN-a).

Diecisiete (4,5%) pacientes en tratamiento con sunitinib frente a 5 pacientes (1,7%) que recibieron IFN-a presentaron acontecimientos hemorrágicos de grado 3 o superiores. De los pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib para el CCRM resistente a citoquinas, un 26% presentaron hemorragias. Se notificaron acontecimientos hemorrágicos, excluyendo epistaxis, en el 21,7% de los pacientes que recibieron sunitinib en el estudio Fase 3 de pNET en comparación con el 9,85% de los pacientes que recibieron placebo.

En los ensayos clínicos, se notificó hemorragia tumoral en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.

Trastornos endocrinos

Se notificó hipotiroidismo como una reacción adversa en 7 pacientes (4%) que recibieron sunitinib a lo largo de los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas; y en 61 pacientes (16%) del grupo sunitinib y en 3 pacientes (<1%) del grupo de IFN-a en el estudio de CCRM no tratado previamente. Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en 4 pacientes (2%) con CCRM resistente a citoquinas. En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de hipotiroidismo durante el tratamiento. El hipotiroidismo adquirido se observó en el 6,2% de los pacientes con GIST del grupo de sunitinib frente al 1% grupo de placebo. En el

estudio Fase 3 de pNET, se notificó hipotiroidismo en 6 pacientes (7,2%) que recibieron sunitinib y en 1 paciente (1,2%) tratado con placebo.

En dos estudios en pacientes con cáncer de mama se monitorizó la función tiroidea de manera prospectiva; sunitinib no está aprobado para su uso en el cáncer de mama. En uno de los estudios se notificó hipotiroidismo en 15 (13,6%) pacientes tratados con sunitinib y en 3 (2,9%) pacientes tratados conforme a la práctica médica habitual. Se notificó un aumento de la TSH en sangre en 1 (0,9%) paciente tratado con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados conforme a la práctica médica habitual. No se notificó hipertiroidismo en ninguno de los pacientes tratados con sunitinib, pero sí en 1 (1,0%) paciente tratado conforme a la práctica médica habitual. En el otro estudio notificó hipotiroidismo en un total de 31 (13%) pacientes tratados con sunitinib y en 2 (0,8%) tratados con capecitabina. Se notificó un aumento de la TSH en sangre en 12 (5,0%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se notificó hipertiroidismo en 4 (1,7%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se notificó disminución de la TSH en sangre en 3 (1,3%) pacientes tratados con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Se observó un aumento de T4 en 2 (0,8%) pacientes tratados con sunitinib y en 1 (0,4%) paciente tratado con capecitabina. Se notificó un aumento de T3 en 1 (0,8%) paciente tratado con sunitinib y en ninguno de los pacientes tratados con capecitabina. Todos los acontecimientos tiroideos notificados fueron de grado 1-2.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

En pacientes con pNET se notificó una incidencia más alta de acontecimientos de hipoglucemia en comparación con CCRM y GIST. Sin embargo, la mayoría de estos acontecimientos adversos observados en ensayos clínicos no se consideraron relacionados con el tratamiento en estudio.

Trastornos del sistema nervioso

En los estudios clínicos con sunitinib y en la vigilancia pos-comercialización, se han notificado pocos casos (<1%), algunos mortales, de sujetos con convulsiones y evidencia radiológica del SLPR. observado convulsiones en pacientes con o sin evidencia radiológica de metástasis en el cerebro.

Trastornos cardiacos

En los ensayos clínicos, se notificaron disminuciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de $\geq 20\%$ y por debajo del límite inferior de la normalidad en aproximadamente $\geq 2\%$ de los pacientes con GIST tratados con sunitinib, en el 4% de los pacientes con CCRM resistente a citoquinas y en el 2% de los pacientes con GIST tratados con placebo. No parece que estas disminuciones en la FEVI hayan sido progresivas y, en bastantes ocasiones, mejoraron durante la continuación del tratamiento. En el estudio de CCRM no tratado previamente, el 27% de los pacientes tratados con sunitinib y el 15% de los tratados con IFN- α tuvieron unos valores de FEVI por debajo del límite inferior de la normalidad. A 2 pacientes (<1%) que recibieron sunitinib se les diagnosticó insuficiencia cardiaca congestiva (ICC).

En pacientes con GIST, se notificó ‘insuficiencia cardiaca’, ‘insuficiencia cardiaca congestiva’ o ‘insuficiencia ventricular izquierda’ en el 1,2% de los pacientes tratados con sunitinib y en el 1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio pivotal Fase 3 de GIST (N = 312), se notificaron reacciones cardiacas mortales relacionadas con el tratamiento en el 1% de los pacientes de cada grupo de estudio (es decir, tanto en el grupo de sunitinib como en el grupo de placebo). En un estudio Fase 2 en pacientes con CCRM resistente a citoquinas, el 0,9% de los pacientes experimentaron infarto de miocardio mortal relacionado con el tratamiento, y en el estudio Fase 3 en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo, el 0,6% de los pacientes del grupo de IFN-a y el 0% de los pacientes del grupo de sunitinib presentaron acontecimientos cardiacos mortales. En el estudio Fase 3 de pNET, 1 paciente (1%) que recibió sunitinib experimentó una insuficiencia cardiaca mortal relacionada con el tratamiento.

Trastornos vasculares

Hipertensión

La hipertensión fue una reacción adversa muy frecuente notificada en los ensayos clínicos. En aproximadamente el 2,7% de los pacientes que experimentaron hipertensión se redujo la dosis de sunitinib o su administración se suspendió temporalmente. No se interrumpió el tratamiento con sunitinib de forma permanente en ninguno de estos pacientes. En el 4,7% de los pacientes con tumores sólidos se notificó hipertensión grave (>200 mmHg sistólica o 110 mmHg diastólica). Se notificó hipertensión en aproximadamente el 33,9% de los pacientes que recibieron sunitinib para el CCRM no tratado previamente frente al 3,6% de los pacientes que recibieron IFN-a. Se notificó hipertensión grave en el 12% de los pacientes sin tratamiento previo que recibieron sunitinib y en <1% de los pacientes con IFN-a. Se notificó hipertensión en el 26,5% de los pacientes que recibieron sunitinib en un estudio Fase 3 de pNET, en comparación con el 4,9% de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó hipertensión grave en el 10% de los pacientes con pNET del grupo de sunitinib y en el 3% de los pacientes del grupo de placebo.

Acontecimientos tromboembólicos venosos

Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en aproximadamente el 1,0% de los pacientes con tumores sólidos que recibieron sunitinib en los ensayos clínicos, incluyendo GIST y CCR.

Siete pacientes (3%) del grupo de sunitinib y ninguno del grupo de placebo en el estudio Fase 3 de GIST experimentaron acontecimientos tromboembólicos venosos; 5 de los 7 sufrieron trombosis venosa profunda (TVP) de grado 3, y 2 de grado 1 o 2. Cuatro de estos 7 pacientes con GIST discontinuaron el tratamiento tras la primera observación de TVP.

Trece pacientes (3%) en tratamiento con sunitinib en el estudio Fase 3 de CCRM no tratado previamente y 4 pacientes (2%) en los 2 estudios de CCRM resistente a citoquinas notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos. Nueve de estos pacientes sufrieron embolismos pulmonares; 1 de grado 2 y 8 de grado 4. Ocho de estos pacientes

tuvieron TVP; 1 de grado 1, 2 de grado 2, 4 de grado 3 y 1 de grado 4. Uno de los pacientes con embolismo pulmonar del estudio de CCRM resistente a citoquinas interrumpió la dosis.

En los pacientes con CCRM no tratado previamente que recibieron IFNa, hubo 6 (2%) acontecimientos tromboembólicos venosos; 1 paciente (<1%) experimentó una TVP de grado 3 y 5 pacientes (1%) sufrieron embolismos pulmonares, todos de grado 4.

En el estudio Fase 3 de pNET se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos en 1 (1,2%) paciente del grupo de sunitinib y en 5 (6,1%) pacientes del grupo de placebo. Dos de los pacientes que recibieron placebo presentaron TVP, 1 de grado 2 y el otro de grado 3. No se notificó ningún caso con un desenlace mortal en los estudios para registro de GIST, CCRM y pNET. Se han observado casos con desenlace mortal en la vigilancia poscomercialización.

Se observaron casos de embolismo pulmonar en aproximadamente el 3,1% de los pacientes con GIST y en aproximadamente el 1,2% de los pacientes con CCRM, que recibieron sunitinib en los estudios Fase 3.

No se notificó ningún embolismo pulmonar en pacientes con pNET que recibieron sunitinib en el estudio Fase 3. Se han observado casos raros con desenlace mortal en la vigilancia pos-comercialización.

Los pacientes que presentaron embolismo pulmonar en los 12 meses previos fueron excluidos de los ensayos clínicos de sunitinib. En los pacientes que recibieron sunitinib en los estudios de registro Fase 3, se notificaron acontecimientos pulmonares (es decir, disnea, derrame pleural, embolismo pulmonar o edema pulmonar) en aproximadamente el 17,8% de los pacientes con GIST, en aproximadamente el 26,7% de los pacientes con CCRM y en el 12% de los pacientes con pNET.

Aproximadamente el 22,2% de pacientes con tumores sólidos, incluyendo GIST y CCRM, que recibieron sunitinib en los ensayos clínicos experimentaron acontecimientos pulmonares.

Trastornos gastrointestinales

Se han observado con poca frecuencia (<1%) casos de pancreatitis en pacientes que recibían sunitinib para GIST o CCRM. No se ha notificado pancreatitis relacionada con el tratamiento en el estudio Fase 3 de pNET.

Se ha notificado hemorragia gastrointestinal mortal en el 0,98% de los pacientes que recibieron placebo en el ensayo Fase 3 de GIST.

Trastornos hepato biliares

Se ha notificado disfunción hepática que puede incluir anomalías en las pruebas de función hepática, hepatitis o insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han notificado casos de pioderma gangrenoso, generalmente reversible tras el cese del tratamiento con sunitinib.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Se han notificado casos de miopatía y/o rabdomiólisis, algunos con insuficiencia renal aguda. El tratamiento de pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular debe hacerse de acuerdo a la práctica médica habitual.

Se han notificado casos de formación de fístulas algunas veces asociados con necrosis y regresión del tumor, en algunos casos con desenlace mortal.

Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con sunitinib, la mayor parte de los cuales ocurrieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados para la ONM, en particular, la exposición a bifosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental con necesidad de procedimientos dentales invasivos.

Exploraciones complementarias

Los datos de ensayos preclínicos (in vitro e in vivo), a dosis más altas que la dosis recomendada en humanos, indican que sunitinib puede inhibir el proceso de repolarización del potencial de acción cardíaco (p. ej., prolongación del intervalo QT).

Se han notificado incrementos en el intervalo QTc por encima de 500 msec en un 0,5% y cambios con respecto a los niveles basales por encima de 60 msec en un 1,1% de los 450 pacientes con tumores sólidos; ambos parámetros se consideran cambios potencialmente significativos. A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, se ha observado que sunitinib prolonga el intervalo QTcF (intervalo QT corregido según Fridericia).

Se estudió la prolongación del intervalo QTc en un ensayo con 24 pacientes, de edades comprendidas entre 20 y 87 años, con tumores avanzados. Los resultados de este estudio demostraron que sunitinib tenía un efecto en el intervalo QTc (definido como el cambio medio ajustado a placebo de >10 msec con un límite superior del intervalo de confianza [IC] del 90% >15 msec) a una concentración terapéutica (día 3) utilizando el método de corrección del primer día, y a una concentración superior a la terapéutica (día 9) utilizando ambos métodos de corrección inicial. Ningún paciente tuvo un intervalo de QTc >500 msec. Aunque el día 3 se observó un efecto en el intervalo QTcF 24 horas después de la administración de la dosis (es decir, a la concentración plasmática esperada tras la administración de la dosis inicial recomendada de 50 mg) aplicando el método de corrección del primer día, la importancia clínica de este hallazgo no está clara.

Utilizando una serie completa de evaluaciones del ECG a tiempos mayores o iguales de exposición terapéutica, se observó que ninguno de los pacientes en el grupo por intención de tratar (ITT) o evaluable desarrolló prolongaciones del intervalo QTc consideradas como “graves” (es decir, de grado 3 o superior según los criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos [CTCAE] versión 3.0).

A concentraciones plasmáticas terapéuticas, el cambio medio máximo del intervalo QTcF (corrección de Fridericia) con respecto al nivel basal fue de 9 mseg (IC del 90%: 15,1 mseg). A aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, el cambio máximo del intervalo QTcF con respecto al nivel basal fue de 15,4 mseg (IC del 90%: 22,4 mseg). Tras administrar moxifloxacino como control positivo (400 mg), se observó un cambio medio máximo del intervalo QTcF de 5,6 mseg con respecto al nivel basal. Ningún individuo experimentó un incremento en el intervalo QTc mayor de grado 2 (CTCAE versión 3.0)

Seguridad a largo plazo en CCRM

La seguridad a largo plazo de sunitinib en pacientes con CCRM se analizó a través de 9 estudios clínicos completados y llevados a cabo en el tratamiento en primera línea de 5.739 pacientes resistentes a bevacizumab y a citoquinas, de los cuales 807 (14%) estuvieron en tratamiento desde = 2 años hasta 6 años. En los 807 pacientes que recibieron tratamiento con sunitinib a largo plazo, la mayoría de los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento se produjeron inicialmente entre los primeros 6 meses y 1 año, y se mantuvieron estables o su frecuencia disminuyó con el tiempo, con la excepción del hipotiroidismo, que aumentó de manera gradual con el tiempo, apareciendo casos nuevos a lo largo del periodo de 6 años. El tratamiento prolongado con sunitinib no se relacionó con nuevos tipos de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de sunitinib procede de un estudio Fase 1 de escalado de dosis, un estudio Fase 2 abierto, un estudio Fase 1/2 de un solo brazo y de publicaciones, tal y como se explica a continuación.

Se realizó un estudio Fase 1 de escalado de dosis con sunitinib oral en 35 pacientes, incluidos 30 pacientes pediátricos (de 3 a 17 años de edad) y 5 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 21 años de edad) con tumores sólidos refractarios, la mayoría de los cuales tenían un diagnóstico primario de tumor cerebral. Todos los participantes del estudio experimentaron reacciones adversas; la mayor parte de éstas fueron graves (grado de toxicidad =3) e incluyeron cardiotoxicidad. Las reacciones adversas más frecuentes fueron toxicidad gastrointestinal, neutropenia, fatiga y aumento de la ALT.

El riesgo de reacciones adversas cardíacas pareció ser mayor en los pacientes pediátricos tratados previamente con radiación cardíaca o antraciclinas en comparación con aquellos pacientes pediátricos sin exposición previa. La dosis máxima tolerada (DMT) se estableció en estos pacientes pediátricos sin tratamiento previo con antraciclinas o radiación cardíaca.

Se realizó un estudio Fase 2 abierto en 29 pacientes, incluidos 27 pacientes pediátricos (de 3 a 16 años de edad) y 2 pacientes adultos jóvenes (de 18 a 19 años de edad) con glioma de alto grado (GAG) recurrente/progresivo/refractario o ependimoma. No hubo reacciones adversas de grado 5 en ninguno de los grupos. Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes (= 10%) fueron disminución del recuento de neutrófilos (6 [20,7%] pacientes) y hemorragia intracraneal (3 [10,3%] pacientes).

Se realizó un estudio Fase 1/2 de un solo brazo en 6 pacientes pediátricos (de 13 a 16 años de edad) con GIST avanzado no resecable. Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea, náuseas, disminución del recuento de glóbulos blancos, neutropenia y cefalea, cada una de ellas en 3 pacientes (50,0%), principalmente con una gravedad de grado 1 o 2. Cuatro de cada 6 pacientes (66,7%) experimentaron acontecimientos adversos de grado 3 o 4 relacionados con el tratamiento (hipofosfatemia, neutropenia y trombocitopenia de grado 3 en 1 paciente y neutropenia de grado 4 en 1 paciente). No se notificaron reacciones adversas graves (RAG) ni reacciones adversas de grado 5 en este estudio. Tanto en el estudio clínico como en las publicaciones, el perfil de seguridad estuvo en consonancia con el perfil de seguridad conocido en adultos.

Sobredosis

No existe un antídoto específico para la sobredosis con sunitinib y el tratamiento de la misma debe consistir en las medidas generales de soporte. En caso necesario, la eliminación de la sustancia activa no absorbida se puede conseguir mediante emesis o lavado gástrico. Se han notificado casos de sobredosis; algunos casos fueron asociados con reacciones adversas concordantes con el perfil de seguridad conocido de sunitinib.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar la información farmacológica del producto al presente concepto.

3.1.13.21 NIFURTIMOX

Expediente : 20215184
20215915
Radicado : 20211235103 / 20241183024
20211242526 / 20241183195
Fecha : 08/11/2021
17/11/2021
Interesado : BAYER A.G.

Solicitud: el Grupo Técnico de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicita al Grupo de apoyo de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la información farmacológica y el inserto e IPP allegados por el interesado, para los productos Lampit 30 mg comprimidos y Lampit 120 mg comprimidos, mediante radicados 20241183024 / 20241183195, Se solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar y unificar sobre la Información farmacológica (Indicaciones, Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias, Interacciones, vía de administración, Posología, Fertilidad, Embarazo, Lactancia, Reacciones Adversas, y condición de venta), para el producto en mención, teniendo en cuenta que, una vez revisada la base de datos, no se encuentra concepto unificado y en negrilla en actas,

185

Acta No. 09 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

para estos principios activos, en la forma farmacéutica y vía de administración. Lo anterior para dar continuidad al estudio de las solicitudes de registro sanitario nuevo de los dos productos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que la presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo nifurtimox, en las siguientes concentraciones y forma farmacéutica:

Composición:

Cada tableta contiene 30 mg de nifurtimox

Cada tableta contiene 120 mg de nifurtimox

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Nifurtimox es un antiprotozoario nitrofuránico, indicado en pacientes pediátricos (desde el nacimiento hasta menos de 18 años de edad y con un peso mínimo de 2,5 kg) para el tratamiento de la enfermedad de Chagas (Tripanosomiasis americana), causada por *Trypanosoma cruzi*.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a Nifurtimox o a alguno de los excipientes.

El uso concomitante de Nifurtimox con alcohol puede aumentar la incidencia y gravedad de los eventos adversos similares a otros Nitrofuranos y compuestos nitro heterocíclicos. Nifurtimox está contraindicado en pacientes que consumen alcohol durante el tratamiento.

Precauciones y advertencias:

Nifurtimox tiene potencial de genotoxicidad y carcinogenicidad.

Nifurtimox presenta toxicidad embriofetal en estudios en animales.

Nifurtimox puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Es necesario informar a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Se recomienda realizar pruebas de embarazo a las mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con Nifurtimox (véase la sección “Fertilidad, embarazo y lactancia”). Se debe recomendar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Nifurtimox y durante los 6 meses posteriores a la última dosis. Se debe recomendar a los pacientes masculinos con parejas femeninas con potencial reproductivo que usen condones durante el tratamiento y durante 3 meses después de la última dosis de Nifurtimox (véase la sección “Fertilidad, embarazo y lactancia”).

Empeoramiento de las condiciones neurológicas y psiquiátricas: En pacientes con antecedentes de lesiones cerebrales, convulsiones, enfermedades psiquiátricas o alteraciones graves del comportamiento, se debe administrar Nifurtimox sólo bajo

estrecha supervisión médica.

En caso de que se produzcan reacciones neurológicas y/o psiquiátricas adversas al medicamento, Nifurtimox se debe administrar sólo bajo estrecha supervisión médica.

Se han reportado casos poco frecuentes de hipersensibilidad en pacientes que reciben tratamiento con Nifurtimox. La hipersensibilidad podría ser una reacción inducida por Nifurtimox o una respuesta inmunitaria desencadenada por la enfermedad de Chagas durante el tratamiento. La reacción de hipersensibilidad podría estar acompañada de hipotensión, angioedema (incluyendo edema laríngeo o facial), disnea, prurito, exantema u otras reacciones cutáneas graves. Debe considerarse la suspensión de Nifurtimox a la primera señal de hipersensibilidad grave.

Durante el tratamiento, el paciente puede presentar una disminución del apetito, lo que puede tener como resultado la pérdida de peso. Por lo tanto, se debe verificar el peso corporal cada 14 días, ya que es posible que se deba ajustar la dosis.

El tratamiento con derivados de Nitrofuranos, como Nifurtimox, puede precipitar ataques agudos de porfiria. Administrar los comprimidos de Lampit bajo estrecha supervisión médica en pacientes con porfiria.

Las concentraciones sanguíneas de Nifurtimox pueden aumentar en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal que requieren diálisis; por lo tanto, Nifurtimox debe administrarse bajo estrecha supervisión médica.

No se han estudiado pacientes con insuficiencia hepática; por lo tanto, debe administrarse el Nifurtimox con precaución y bajo estrecha supervisión médica.

Embarazo, Lactancia y Fertilidad.

Embarazo.

No hay datos sobre el uso de Nifurtimox en mujeres embarazadas. Según los estudios preclínicos, Nifurtimox atraviesa la barrera placentaria.

La evidencia de los estudios en animales muestra que Nifurtimox puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Nifurtimox tiene un potencial de genotoxicidad. Cuando se administró por vía oral a ratones, ratas y conejas preñadas durante la organogénesis, Nifurtimox se asoció con los pesos corporales fetales reducidos en ratones, pesos corporales materno y fetal reducidos en ratas y abortos, aumento de peso materno reducido y número reducido de fetos vivos en conejos.

Nifurtimox no debe utilizarse durante el embarazo a menos que esté claramente indicado y que se hayan considerado detenidamente los beneficios para la madre y el riesgo para el feto.

Lactancia.

Los datos limitados de la bibliografía publicada indican que Nifurtimox se excreta en la leche materna humana en bajas concentraciones a una dosis infantil mediana relativa de Nifurtimox de 6.7 % de la dosis ajustada al peso de la madre.

La exposición a Nifurtimox estuvo por debajo de la dosis mínima recomendada para infantes. El riesgo de una exposición significativa a Nifurtimox es bajo en infantes alimentados con leche materna. Con base en la limitada información de la literatura, no se han observado efectos dañinos en infantes alimentados con leche materna de mujeres tratadas con Nifurtimox. Se debe realizar una evaluación riesgo-beneficio si interrumpir la lactancia o suspender el tratamiento con Nifurtimox teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad.

Se desconoce la influencia de Nifurtimox sobre la fertilidad humana. Se demostró atrofia del epitelio germinal testicular en roedores después de la administración oral repetida. Este efecto fue completamente reversible dependiendo de la dosis.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción en roedores machos. En un estudio de toxicidad en el desarrollo prenatal y posnatal en ratas, se encontró un retraso en la maduración sexual en los machos. Sin embargo, esto no influyó en la fertilidad de estos animales más adelante en el estudio.

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

Según los estudios en animales, Nifurtimox puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Se recomienda la prueba de embarazo para mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con Nifurtimox.

Debido al potencial de genotoxicidad, se recomienda a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Nifurtimox y durante los 6 meses posteriores a la última dosis. Se recomienda a los pacientes masculinos con parejas femeninas con potencial reproductivo que usen condones durante el tratamiento y durante 3 meses después de la última dosis de Nifurtimox.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ninguno conocido, pero debido a los posibles eventos adversos, como debilidad muscular y temblores, estos pueden interferir con la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

Resumen del Perfil de Seguridad

Los datos de seguridad que se describen a continuación incluyen las reacciones adversas al fármaco (RAF) de la vigilancia posterior a la comercialización según las

publicaciones y los informes espontáneos con Nifurtimox en todos los grupos de edad.

Se clasifican según la clasificación de órganos del sistema Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA).

El término MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados. Los efectos adversos al fármaco identificadas solo durante la vigilancia posterior a la comercialización, y para las cuales no se pudo estimar una frecuencia, se enumeran en la frecuencia “No conocida”

Lista tabulada de reacciones adversas

Tabla: reacciones adversas al fármaco posteriores a la comercialización para todos los grupos de edad

Clase de órganos y sistemas (MedDRA)	Frecuencia: Desconocida
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal Náusea Vómito Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema Sarpullido Prurito
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Pérdida de peso anormal Apetito disminuido
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos	Debilidad muscular Artralgia Mialgia
Trastornos del sistema nervioso	Amnesia Polineuropatía Parestesia Temblores Cefalea

Trastornos psiquiátricos

Mareos
Apatía
Agitación
Ansiedad
Comportamiento psicótico
Trastorno del sueño

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Astenia
Fatiga
Pirexia

Población pediátrica

Los datos de seguridad que se describen a continuación incluyen las reacciones adversas (RAF) observadas en el estudio de fase III (CHICO parte 1) con Nifurtimox en pacientes pediátricos menores de 18 años con enfermedad de Chagas (n= 330).

Clasificación según la clasificación de órganos del sistema (MedDRA).

El término MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados.

Las reacciones adversas al fármaco derivadas de los estudios clínicos se clasifican de acuerdo con sus frecuencias. Dentro de cada agrupamiento de frecuencia, los eventos adversos se presentan en orden de severidad descendente.

Las agrupaciones de frecuencias se definen de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$),
Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$),
Infrecuente ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$),
Muy infrecuente ($< 1/10,000$).

Tabla: evento adverso emergente al tratamiento reportadas en pacientes pediátricos en el estudio de fase III:

Clase de órganos y sistemas (MedDRA)	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Apetito disminuido	
Trastornos psiquiátricos			Irritabilidad Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos	Parestesia Temblores
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo
Trastornos gastrointestinales	Dolores gastrointestinales y abdominales Vómito	Diarrea Náusea	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Urticaria Sarpullido	Pruritus
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Artralgia Mialgia
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		Disminución de la concentración general y la energía Pirexia	
Exploraciones complementarias		Reducción del peso	

Sobredosis

En caso de sobredosis, cualquier efecto adverso resultante debe ser tratado sintomáticamente.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Al igual que con otros Nitrofuranos y compuestos nitro heterocíclicos, el consumo de alcohol puede aumentar la incidencia y gravedad de los efectos adversos. Por lo tanto, se debe suspender el consumo de alcohol durante el tratamiento.

Interacción farmacocinética

Efecto de otras sustancias sobre Nifurtimox

No se han realizado estudios clínicos que investiguen la interacción entre fármacos con Nifurtimox. Los estudios in vitro demostraron que Nifurtimox no es un sustrato de las enzimas metabolizadoras de fármacos (por ejemplo, citocromo P450 (CYP), uridina

difosfato-glucuronosiltransferasa (UGT) y de las proteínas transportadoras de membrana P, la glucoproteína-P(gp-P) o la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

Es poco probable que los inhibidores o inductores de enzimas metabolizadoras de fármacos (por ejemplo, CYP, UGT) y las proteínas transportadoras de glucoproteína-P (gp-P) o BCRP afecten la exposición al Nifurtimox.

Efecto de Nifurtimox sobre otras sustancias

No se han realizado estudios clínicos que investiguen el potencial de interacción de Nifurtimox.

Los estudios in vitro indican que, a concentraciones plasmáticas terapéuticas, Nifurtimox y los principales metabolitos plasmáticos M-4 y M-6 no son inhibidores ni inductores de las isoformas del citocromo P450 (incluida la isoenzima 3A4 del citocromo P450) y no son inhibidores de las proteínas transportadoras de membrana P-gp, BCRP, polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP), proteínas de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) (MATE1/MATE2-K), transportador de aniones orgánicos 1/3 (OAT1/OAT3) o transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2).

Según los datos in vitro, no se espera que el Nifurtimox y los metabolitos M-4 y M-6 produzcan interacciones farmacológicas como perpetradores a través de la inhibición/inducción de CYP o que aumenten las concentraciones plasmáticas de los fármacos coadministrados que son sustratos de la gp-P /BCRP/OATPs/MATES/OATs/OCT2 a una concentración plasmática terapéutica.

Posología y forma de administración

Forma de administración

Para uso oral

Los comprimidos de Lampit se deben administrar tres veces al día (para conocer la dosis recomendada, véase la sección “Posología, Tabla 1”) con alimentos.

Para los pacientes que no pueden tragar los comprimidos, se puede preparar una suspensión de los comprimidos de Lampit.

Posología

La Tabla 1 contiene las dosis diarias recomendadas totales para el tratamiento de pacientes adultos y pediátrico.

Tabla 1: dosis diarias recomendadas totales basadas en el peso corporal

Grupo de peso corporal	Dosis diaria total de Nifurtimox [mg/kg de peso corporal]
Adolescentes (12 a 17 años) y adultos (≥ 18 años)* (≥ 40 kg)	8 – 10
Recién nacidos a término**, lactantes y niños (0 a 11 años) (< 40 kg)	10 – 20

*Las dosis para adolescentes y adultos con un peso corporal inferior a 40 kg deben calcularse según la dosis diaria recomendada para adolescentes y adultos y no según la dosis para recién nacidos a término, lactantes y niños.

**Los recién nacidos a término con un peso corporal ≥ 2.500 g

La Tabla 2 brinda orientación para las pautas posológicas diarias respectivas de los comprimidos de Lampit para pacientes pediátricos y adultos. Es esencial que la dosificación individual para cada paciente esté determinada por la respectiva recomendación de dosificación por kg de peso corporal dentro del respectivo grupo de edad (véase la sección “Posología, Tabla 1”).

Tabla 2: dosis individuales basadas en el peso corporal en pacientes pediátricos (0 a < 18 años) y adultos.

Peso corporal [kg]	Dosis (mg)	Número de comprimidos de 30 mg de Lampit	Número de comprimidos de 120 mg de Lampit
2.5 – 4.5	15	3 veces al día ½ comprimido	
4.6 – < 9	30	3 veces al día 1 comprimido	
9 – < 13	45	3 veces al día 1 ½ comprimido	
13 – < 18	60	3 veces al día 2 comprimidos	3 veces al día ½ comprimido
18 – < 22	75	3 veces al día 2 ½ comprimido	
22 – < 27	90	3 veces al día 3 comprimidos	
27 – < 35	120	3 veces al día 4 comprimidos	
35 – < 40	180		3 veces al día 1 ½ comprimido
40 – < 51	120		3 veces al día 1 comprimido
51 – < 71	180		3 veces al día 1 ½ comprimido
71 – < 91	240		3 veces al día 2 comprimidos
> 91	300		3 veces al día 2 ½ comprimido

La dosis debe basarse en el peso corporal actual y la edad del paciente. Si el peso corporal real del paciente supera el estándar de peso para la altura relacionado con la edad en un 10 % o más, la dosificación debe calcularse en función del peso corporal de acuerdo con la altura del paciente.

Si el peso corporal disminuye durante el tratamiento, la dosis debe ajustarse en consecuencia.

Preparación de suspensión como forma de administración alternativo

Los comprimidos de 30 mg y 120 mg de Lampit enteros o a la mitad se pueden preparar en suspensión para pacientes que no pueden tragar los comprimidos.

El comprimido se debe mezclar en agua, aproximadamente una cucharadita (5 mL), hasta que se forme una suspensión. La desintegración completa de los comprimidos normalmente tiene lugar en menos de 30 segundos. La suspensión debe administrarse inmediatamente con la comida.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes Pediátricos

La eficacia y seguridad de Lampit se han establecido en todos los grupos de edad, desde recién nacidos a término hasta adolescentes. Para conocer las dosis recomendadas, véase la sección “Posología, Tabla 1.

Pacientes Geriátricos

En pacientes geriátricos, la tolerabilidad de Lampit puede verse reducida en comparación con pacientes más jóvenes. Por lo tanto, se debe considerar una reducción de la dosis en caso de que se produzcan efectos adversos.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han estudiado pacientes con insuficiencia hepática; por lo tanto, Lampit debe administrarse con precaución y bajo estrecha supervisión médica.

Pacientes con insuficiencia renal

No hay datos disponibles acerca de estudios formales sobre la farmacocinética de Nifurtimox en pacientes con insuficiencia renal. Los datos limitados en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal que requieren hemodiálisis están disponibles en la bibliografía publicada que sugiere que las concentraciones sanguíneas de Nifurtimox pueden aumentar en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal que requieren diálisis (véase la sección “Advertencias y precauciones especiales de uso”).

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento es de 60 - 90 días y no debe exceder los 120 días. La duración recomendada del tratamiento para pacientes menores de 18 años es de 60 días. Para prevenir el recrudecimiento de la infección, especialmente de la forma tisular de *Trypanosoma cruzi* (etapa de Leishmania), es importante que los pacientes continúen con el tratamiento completo.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis, debe tomarse en cualquier momento junto con la comida, pero a más tardar 3 horas antes de la siguiente dosis programada. Si quedan menos de 3 horas antes de la siguiente dosis, no se debe tomar la dosis olvidada y se debe continuar el

tratamiento según lo prescrito con la siguiente dosis programada. No se deben tomar dosis dobles para compensar la dosis olvidada.

Vía de administración: Vía oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 4.2.6.0.N10

3.1.13.22 ACETAMINOFÉN + PROPIFENAZONA + CAFEÍNA

Expediente : 20210246
Radicado : 20211176647 / 20241064494
Fecha : 15/03/2024
Interesado : SOPHARMA AD / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química de Fabricación Nacional solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la información farmacológica del principio activo Acetaminofén + propifenazona + cafeína forma farmacéutica tabletas.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada mediante Radicado 20211176647 / 20241064494 la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita evaluación farmacológica para la asociación a dosis fija de Acetaminofén 250 mg + propifenazona 150 mg + cafeína 50 mg en tableta en las indicaciones *“Medicamento combinado con acción analgésica. Se utiliza para los dolores de cabeza, de muelas, menstruales y postoperatorios, y para aliviar la fiebre y los dolores de los resfriados”*; la Sala considera que el principio activo propifenazona está ventajosamente sustituido y ha dejado de comercializarse en diferentes países, por lo cual, recomienda requerir al interesado para que allegue información clínica actualizada que justifique la asociación a la luz del estado del arte.

3.1.13.23 BETACAROTENO-VITAMINA A

Expediente : 20209195
Radicado : 20211166826 / 20241178048
Fecha : 17/07/2024
Interesado : HEALTHY AMERICA COLOMBIA S.A.S.

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química solicita al Grupo de apoyo a las Salas especializadas de la Comisión Revisora conceptuar sobre la información farmacológica (indicaciones, contraindicaciones, precauciones, advertencias) para el producto Betacaroteno 15 mg (25.000 UI de Vitamina A) cápsulas blandas. Lo anterior para dar continuidad al estudio de la solicitud de registro sanitario nuevo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda que la presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos vitamina A, en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Composición: Cada cápsula blanda contiene betacaroteno 15 mg (25.000 UI de vitamina A)

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Deficiencias de vitamina A.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes.

Hipervitaminosis A.

Embarazo y lactancia.

Niños menores de 14 años (debido a sus dosis).

Precauciones y advertencias:

- No se deben administrar dosis elevadas de vitamina A, como la que contiene este medicamento, durante largos periodos de tiempo; la vitamina A tomada en exceso (por encima de las dosis diarias recomendadas o por encima de las necesidades individuales) puede producir efectos secundarios que van generalmente asociados a hipervitaminosis.
- El riesgo de toxicidad por vitamina A puede aumentar en caso de bajo peso corporal, malnutrición proteica, hiperlipoproteinemia, hipertrigliceridemia, consumo de alcohol o déficit de vitamina C.
- Pacientes con insuficiencia hepática o renal: se requiere precaución antes de la administración considerando el balance riesgo/beneficio, pues en estos casos son más comunes los efectos adversos, especialmente en uso prolongado.
- El grado de absorción de vitamina A puede estar disminuido en pacientes con enfermedades gastrointestinales. Los pacientes en situaciones crónicas de malabsorción pueden desarrollar deficiencia de vitamina A con el tiempo, como resultado de diarrea y absorción disminuida de la vitamina; también se puede producir deficiencia como consecuencia de almacenamiento y transporte anormales en pacientes con abetalipoproteinemia, deficiencia de proteínas, diabetes mellitus, hipertiriodismo, fiebre, enfermedad hepática o fibrosis quística con implicación hepática.

Interferencias con pruebas analíticas

Este medicamento contiene principios activos que pueden producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas.

Determinación de bilirrubina: posible aparición de resultados falsamente elevados por la vitamina A, con el reactivo de Ehrlich.

Determinación de colesterol sérico: la vitamina A podría producir resultados de concentraciones séricas falsamente elevadas por interferencia con la reacción de Zlatkis-Zak.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La experiencia en humanos ha mostrado que la vitamina A produce malformaciones congénitas cuando se administra durante el embarazo.

La seguridad de dosis de vitamina A que excedan 6.000 UI al día durante el embarazo no ha sido establecida. Dosis excediendo las dosis diarias recomendadas (2.500 UI/día, en USA) se deben evitar en mujeres embarazadas o susceptibles de quedarse embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Informes aislados describen efectos teratogénicos con el uso de dosis superiores a 25.000 UI diarias durante el primer trimestre del embarazo.

El riesgo de aborto espontáneo o malformaciones congénitas puede ser de hasta un 100 % en mujeres que tomen vitamina A en dosis terapéuticas en el 2º mes de gestación.

Vitamina A 50.000 UI cápsulas está contraindicado durante el embarazo y en mujeres planeando un embarazo.

Lactancia

La vitamina A se excreta en la leche materna si se administran dosis terapéuticas en mujeres en período de lactancia. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Vitamina A 50.000 UI cápsulas está contraindicado durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Auxina A masiva sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

Reacciones adversas:

Los efectos adversos van asociados al uso de grandes dosis de vitamina A y/o durante periodos prolongados. El riesgo de efectos adversos asociados al uso prolongado es más probable en caso de enfermedad renal o hepática, bajo peso corporal, malnutrición proteica, hiperlipoproteinemia, consumo de alcohol o deficiencia de vitamina C.

Durante el periodo de utilización del principio activo de este medicamento, vitamina A, se han notificado las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia en su administración por vía oral no se ha podido establecer con exactitud:

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** con la administración prolongada de cantidades elevadas de vitamina A se podrían producir anemia y trastornos de la coagulación como hipoprotrombinemia y neutropenia.
- **Trastornos del sistema nervioso:** con el uso crónico se pueden producir: dolor de cabeza, insomnio o somnolencia. También, pseudotumor cerebral o hipertensión intracraneal benigna (generalmente se presenta con dolor de cabeza abrupto, náuseas y diplopia y papiledema simétrico)
- **Trastornos oculares:** diplopia, secundaria a presión intracraneal incrementada (puede ser uno de los primeros síntomas de hipervitaminosis A).
- **Trastornos gastrointestinales:** con el uso prolongado de vitamina A se puede producir gingivitis; también anorexia, náuseas, vómitos, malestar gástrico.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** con la administración durante largo tiempo de vitamina A se pueden producir reacciones que incluyen: queilitis, dermatitis y sequedad de mucosas; con menos frecuencia: sequedad y afinamiento del pelo, alopecia, prurito, fragilidad y sequedad de la piel; reacciones de fotosensibilidad, con dosis excesivas, y cambios en el color de la piel.
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** con el uso excesivo de vitamina A pueden producirse: osteoporosis, osteosclerosis con calcificación ectópica de tendones, músculos, ligamentos y tejido subcutáneo; también, dolor de huesos y músculos.
- **Trastornos hepatobiliares:** con el uso durante largo tiempo de vitamina A puede aparecer toxicidad hepática; los individuos con enfermedad hepática preexistente tienen mayor riesgo de empeoramiento de la patología; los síntomas incluyen: hepatomegalia, esplenomegalia, hemangioma aracniforme, eritrosis, ascitis e ictericia; test anormales de laboratorio, que incluyen fosfatasa alcalina y bilirrubina elevadas y niveles séricos de transaminasas con elevaciones moderadas. El consumo crónico de vitamina A puede causar daño hepático crónico.
- **Trastornos psiquiátricos:** depresión y psicosis se asocian con el uso durante largo tiempo de la vitamina A.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Sobredosis:

Sobredosis aguda

La toxicidad por una dosis grande de vitamina A es más común en niños que en adultos y suele causarse por suplementación con megadosis en este grupo de edad (debe considerarse que la dosis tóxica es aproximadamente 25.000 UI/kg de peso). Pocas horas después de la administración de una dosis elevada de vitamina A se pueden producir los siguientes síntomas: irritabilidad, somnolencia, convulsiones, dolor de cabeza, pseudotumor cerebral (aumento de la presión intracraneal con fontanelas abultadas en niños pequeños) que habitualmente se presenta con un comienzo abrupto de dolor de cabeza; náuseas, vómitos, diarrea, diplopia, papiledema simétrico, exoftalmos y trastornos visuales; insomnio, vértigo, delirio, coma. Unos días después se produce eritema y descamación generalizada de la piel, que pueden persistir varias semanas. También pueden aparecer encías sangrantes o dolor de boca, confusión.

Sobredosis crónica

Como la vitamina A se almacena en el organismo, altas dosis pueden dar lugar a hipervitaminosis A; la cantidad de vitamina A necesaria para producirla varía considerablemente entre los individuos. La administración crónica 4.000 unidades/kg/día de vitamina A durante 6 a 15 meses en adultos o de 18.500 unidades/kg/día de vitamina A miscible en agua durante 1-3 meses en niños puede dar lugar a hipervitaminosis A. Los pacientes que reciben más de 25.000 unidades de vitamina A diaria deben ser estrechamente supervisados.

El riesgo de toxicidad puede aumentar en caso de enfermedad renal o hepática, bajo peso corporal, malnutrición proteica, hiperlipoproteïnemia, consumo de alcohol o deficiencia de vitamina C.

Las primeras manifestaciones de hipervitaminosis A incluyen: fatiga, malestar, letargo, irritabilidad, alteraciones psíquicas, anorexia, malestar abdominal, náuseas y vómitos, fiebre leve y sudoración excesiva; los niños pueden dejar de aumentar de peso de forma normal y los adultos pueden perder peso; crecimiento lento, cierre prematuro de las epífisis, dolor de huesos largos o articulaciones, mialgia, hipercalcemia e hipercalcúria. Los cambios dérmicos están frecuentemente entre los primeros signos de hipervitaminosis A, como las siguientes reacciones: alopecia, dermatitis, eccema, eritema, cambios en la coloración de la piel, sequedad y afinamiento del pelo, sequedad de mucosas, prurito, fragilidad cutánea, queilitis e hipercarotenemia (hiperpigmentación con manchas de color amarillo-naranja), descamación masiva, prurito, uñas quebradizas. Signos y síntomas del SNC también incluyen aumento de la presión intracraneal, fontanelas abultadas en infantes, dolor de cabeza, edema de papila, exoftalmos, vértigo y alteraciones visuales. Pueden también producirse flujo vascular anormal en el hígado, dando lugar a hipertensión portal no cirrótica y disfunción hepatocelular; cirrosis, fibrosis hepática; los síntomas de hepatotoxicidad incluyen: hepatomegalia, esplenomegalia, hemangioma aracniforme, eritrosis palmar, ascitis e ictericia; test anormales de laboratorio incluyen: elevación de fosfatasa alcalina y bilirrubina; los niveles séricos de transaminasas pueden mostrar elevación moderada. El consumo crónico puede causar daño hepático crónico. Puede aparecer disnea causada por derrame pleural secundario a hipertensión portal. Otros síntomas son: hipomenorrea, aumento de la frecuencia de

micción, especialmente por la noche, o del volumen de orina, anemia, leucopenia, leucocitosis, trombocitopenia; osteoporosis y osteosclerosis (con calcificación ectópica de tendones, músculos, ligamentos y tejido subcutáneo).

La hipervitaminosis A es reversible, normalmente los síntomas remiten a los pocos días de interrumpirse en tratamiento.

Tratamiento

En caso de sobredosis se deberá interrumpir el tratamiento con este medicamento y se procederá a la instauración de tratamiento sintomático. El tratamiento incluye lavado gástrico, una hidratación adecuada y mantener el equilibrio electrolítico.

Los síntomas empiezan a mejorar a los pocos días, pero la recuperación completa puede no producirse hasta varias semanas o meses después.

Interacciones:

- Medicamentos análogos a vitamina A como retinoides, tales como isotretinoína, tretinoína, bexaroteno, acitretina, etretinato, etc.: posible aumento de riesgo de toxicidad por vitamina A; se debe evitar su uso concomitante con estos medicamentos.
- Anticoagulantes orales, como warfarina, acenocumarol o dicumarol: con la vitamina A, probable aumento del efecto anticoagulante y riesgo de hemorragia; se debe monitorizar por posibles signos.
- Anticoagulantes parenterales, como: abciximab, antitrombina III humana, fondaparinux, heparina: la administración concomitante con vitamina A puede causar un aumento del efecto anticoagulante, con incremento del riesgo de sangrado.
- Antiagregantes plaquetarios, como: clopidogrel, eptifibatida, tirofiban: la administración concomitante con vitamina A puede causar un aumento del efecto anticoagulante, con incremento del riesgo de sangrado.
- Minociclina, tetraciclina: posible toxicidad aditiva con vitamina A con probable incremento de riesgo de hipertensión intracraneal benigna
- Colestiramina, colestipol, orlistat, aceite mineral: posible reducción de la absorción de las vitaminas liposolubles como la A, con reducción de su eficacia; en su caso, se debe separar lo más posible la administración, al menos 2 horas.
- Anticonceptivos orales: el uso simultáneo con vitamina A puede aumentar las concentraciones plasmáticas de esta vitamina.
- Neomicina oral: podría reducir la absorción de vitamina A.

Dosificación y grupo etario:

Posología

Para evitar toxicidad acumulativa al determinar la dosis de vitamina A, se debe evaluar la ingesta de vitamina A de alimentos enriquecidos, suplementos dietéticos y otros medicamentos antes del tratamiento.

Adultos y pacientes mayores de 14 años:

200

Acta No. 09 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- La dosis recomendada es de dos cápsulas al día.
En general, el tratamiento no debe sobrepasar dos semanas.

En caso de deficiencia grave de vitamina A se recomienda tomar 2 cápsulas (100.000 UI de vitamina A) al día durante 3 días, seguido de 1 cápsula (50.000 UI de vitamina A) al día durante 2 semanas. Como dosis de mantenimiento, en caso necesario, se recomiendan entre 10.000 y 20.000 UI de vitamina A al día durante 2 meses; para esto, se debe cambiar a otro medicamento con menor contenido de dosis de vitamina A.

- En caso de xeroftalmia, la dosis recomendada de vitamina A es de 200.000 UI (4 cápsulas), inmediatamente después de establecerse el diagnóstico; al día siguiente se administrará otra dosis de 200.000 UI de vitamina A y, al menos 2 semanas después, se administrará una tercera dosis de 200.000 UI.

Vía de administración: Vía oral

Condición de Venta: Con Fórmula Médica.

Norma Farmacológica: 21.4.2.1.N10

3.4 ACLARACIONES

3.4.1 PROLAFAZ®

Expediente : 20262451
Radicado : 20231238141
Fecha : 06/09/2023
Interesado : AUROBINDO PHARMA LIMITED / Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química

Solicitud: el Grupo de registros sanitarios de medicamentos de síntesis química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora incluir en la norma farmacológica la combinación de los principios activos: 333 mg de valproato sódico + 145 mg de ácido valproico, equivalentes a 500 mg de valproato sódico, con forma farmacéutica *tableta de liberación prolongada*

CONCEPTO: Revisada la información allegada mediante Radicado 20231238141 la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita inclusión en Normas Farmacológicas de la combinación de los principios activos: 333 mg de valproato sódico + 145 mg de ácido valproico, equivalentes a 500 mg de valproato sódico, con forma farmacéutica *tableta de liberación prolongada*, la Sala recomienda incluir la asociación en Normas Farmacológicas así:

Norma Farmacológica: 19.9.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
N03AG01	VALPROATO DE SODIO + VALPROICO ÁCIDO	TABLETA DE LIBERACIÓN PROLONGADA	333 mg + 145 mg (equivalente a 500 mg de valproato de sodio)

Finalmente, la Sala le recuerda al interesado, que por tratarse de una forma farmacéutica de liberación modificada requiere estudios de Bioequivalencia acorde con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016.

3.4.2 SUCCINILCOLINA CLORURO

Expediente : 20236925
 Radicado : 20221197576
 Fecha : 02/09/2022
 Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química / Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Solicitud: el Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química y Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora, solicita a la sala especializada de medicamentos de la comisión revisora:

Aclarar el concepto emitido en el Acta No. 08 de 2020 SEM SESIÓN ORDINARIA DEL 10 Y 13 DE JULIO DE 2020 en el numeral 3.1.12.3. MEDICAMENTOS SOPORTE UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO, donde se indica que: “Los medicamentos relacionados a continuación se encuentran incluidos en normas farmacológicas”, considerando que dentro del listado se encuentra incluida la Succinilcolina Cloruro 10mg/mL.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada mediante Radicado 20221197576 para el medicamento succinilcolina cloruro, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora se permite aclarar el concepto del Acta No. 08 de 2020, numeral 3.1.12.3., en el sentido de puntualizar que la concentración de Succinilcolina Cloruro incluido en la Norma Farmacológica 15.2.0.0.N10 es 100 mg / mL - Vial (10 mL) y no 10 mg/mL y no como aparece en la precitada Acta.

3.4.3 BRILINTA® 90 mg

Expediente :20039341
 Radicado :20211159399 / 20231168865 / 20241327952
 Fecha :17/12/2024
 Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto

202

Acta No. 09 de 2025 SEMPB Primera parte
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

emitido en el Acta No. 07 de 2025 tercera parte numeral 3.4.1.2. con el fin de conceptuar los ítems de indicaciones y de posología de manera correcta para el producto de referencia.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada mediante Radicados 20211159399 / 20231168865 / 20241327952, referente al producto Brilinta®, tableta recubierta contiene ticagrelor 90 mg, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto de Acta No. 07 de 2025 tercera parte numeral 3.4.1.2., en el sentido de que las indicaciones y la dosificación aprobadas para el producto de la referencia son las siguientes:

Nuevas indicaciones

BRILINTA® 90 mg está indicado para ser coadministrado con Ácido Acetil Salicílico (ASA) en pacientes adultos con síndromes coronarios agudos (Angina inestable, infarto de miocardio con o sin elevación del segmento ST), lo cual incluye a los pacientes que reciben un tratamiento médico y aquellos sometidos a angioplastia coronaria percutánea o a una intervención de revascularización coronaria por puenteo vascular.

Nueva dosificación

En pacientes con Síndromes coronarios agudos, el tratamiento con **BRILINTA®** debe iniciarse con una dosis de carga única de 180 mg (dos comprimidos de 90 mg) y continuarse con una dosis de 90 mg dos veces al día.

El tratamiento se recomienda durante 12 meses como mínimo, a menos que esté clínicamente indicado discontinuar **BRILINTA®**. Después de un año, los pacientes a quienes se les inició la dosis de 90 mg dos veces al día pueden continuar el tratamiento con 60 mg dos veces al día sin interrupción.

En pacientes con evento cerebrovascular isquémico agudo o ataque isquémico transitorio (AIT), iniciar **BRILINTA** con una dosis única de carga de 180 mg (dos tabletas de 90 mg) y después continúe el tratamiento con 90 mg dos veces al día por 30 días.

Los pacientes que estén tomando **BRILINTA®** también deben tomar una dosis baja diaria de mantenimiento de ácido acetil salicílico (ASA) de 75-100 mg, a menos que esté específicamente contraindicada. Se recomienda una dosis de carga inicial de ASA para pacientes con SCA, evento cerebrovascular isquémico agudo o ataque isquémico transitorio.

Dosis omitida

Deben evitarse las interrupciones del tratamiento. El paciente que haya omitido una dosis de **BRILINTA®** deberá tomar su siguiente dosis a la hora programada.

Suspensión prematura

203

Acta No. 09 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La suspensión prematura de cualquier tratamiento antiplaquetario, incluido BRILINTA®, podría aumentar el riesgo de muerte de origen cardiovascular, de infarto de miocardio, o accidente cerebrovascular debido a la enfermedad subyacente del paciente.

Cambio de medicamento

En pacientes que tienen un evento de SCA, la dosis de carga de 180 mg debe administrarse tan pronto como sea posible independientemente de cualquier tratamiento antiplaquetario previo.

Los médicos que deseen cambiar a los pacientes, con un evento SCA anterior, a BRILINTA® deben administrar la primera dosis de este fármaco 24 horas después de la última dosis del otro medicamento antiplaquetario.

Administración

Los comprimidos BRILINTA® para administración oral pueden tomarse con o sin alimentos.

Para pacientes que estén incapacitados para deglutir la(s) tableta(s) entera, las tabletas de BRILINTA® se pueden triturar para convertirlas en un polvo fino y mezclarlas en medio vaso de agua y beberlas inmediatamente. El vaso se debe enjuagar con medio vaso adicional de agua y beber el contenido. La mezcla también se puede administrar a través de una sonda nasogástrica (CH8 o mayor). Es importante purgar la sonda nasogástrica con agua después de administrar la mezcla.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de BRILINTA® en pacientes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (véase la sección “Propiedades farmacocinéticas”).

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. BRILINTA® no se ha investigado en pacientes con insuficiencia hepática grave y la información sobre el tratamiento de pacientes con daño hepático moderado es limitada.

3.4.4 PROTESKIN®

Expediente :20156272
Radicado :20181262811
Fecha :20/12/2018
Interesado : Grupo Registros Sanitarios Medicamentos de Síntesis Química de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos / BIOTECNIK S.A.S.

Solicitud: El grupo de registros sanitarios de medicamentos de síntesis química, solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclaración de:

a) TERBINAFINA CLORHIDRATO SOLUCION TOPICA 1% se ¿incluye en la norma 13.1.3.0.N10?

b) ¿TERBINAFINA CLORHIDRATO SOLUCION TOPICA 1% es un producto de venta libre?

c) Se solicita el CONCEPTO de la proclama “Ayuda a eliminar los hongos en los pies/pie de atleta”. Con el objeto de saber la indicación real aprobada para el producto, se requiere aclarar si este medicamento ataca a todos los hongos o únicamente a aquellos hongos que afectan a los pies.

CONCEPTO: Revisado la Solicitud allegada mediante Radicado 20181262811 la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, aclara que el medicamento terbinafina clorhidrato solución tópica 1%, se encuentra incluido en la Norma Farmacológica 13.1.3.0. N10.

En cuanto a la condición de venta, conforme con el concepto del Acta 03 de 2001, numeral 2.10.1; se precisa el medicamento se considera de Venta libre.

Finalmente, la Sala encuentra que las indicaciones aprobadas para el medicamento de referencia son las conceptuadas en el Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.8.2 y respecto a la autorización de proclamas la Sala no tiene la competencia para pronunciarse.

La Sala aclara que las indicaciones que aplican al principio activo terbinafina clorhidrato de uso tópico (solución tópica, crema tópica, polvo medicado para uso tópico, aerosoles, gel tópico, loción, cremas, geles, ungüentos y pastas) son:

- Infecciones micóticas de la piel producidas por dermatofitos tales como *Trichophyton* (por ejemplo, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* y *Epidermophyton floccosum*, por ejemplo, *tinea pedis* tipo interdigital (pie de atleta), *tinea cruris* (tiña o tinea inguinal: prurito - comezón o picazón- inguinal) y *tinea corporis* (tiña o tinea corporal).
- Pitiriasis versicolor (tiña o tinea versicolor) debido a *Pityrosporum orbiculare* (también conocido como *Malasezia furfur*).
- Las infecciones de la piel por levaduras, principalmente aquellas producidas por el género *Cándida* (por ejemplo, *Candida albicans*).

205

Acta No. 09 de 2025 SEMPB Primera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Tratamiento de *tinea pedis* de tipo plantar (*pie de mocasín*).

Siendo las 16:00 del día 05 de septiembre de 2025, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JULIAN ANTONIO ELJACH PACHECO
Asesor Dirección General
Presidente (E) SEMPB
Sesión Virtual

ANA MARIA RIAÑO SANCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEMPB
Sesión Virtual