

COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 04 DE 2018
SESIÓN ORDINARIA
1 Y 2 DE FEBRERO DE 2018

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

1. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

- 3.1.3 PRODUCTO NUEVO
 - 3.1.4 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN
 - 3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA
 - 3.1.6 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN
 - 3.1.7 ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA
 - 3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN Y POSOLOGÍA
 - 3.1.11 MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA
 - 3.1.13 UNIFICACIONES
 - 3.1.14 MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS
- 3.2 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS**
- 3.3 ACLARACIONES**
DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 07 de 2017 SEM
Acta No. 01 de 2018 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3 PRODUCTO NUEVO

3.1.3.1 GENVOYA

Expediente : 20111795
Radicado : 2016090988/2016186288/2017059211
Fecha : 28/04/2017
Interesado : Gilead Sciences, INC
Fabricante : Patheon Inc.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de elvitegravir, 150 mg de cobicistat, 200 mg de emtricitabina y tenofovir alafenamida fumarato equivalente a 10 mg de tenofovir alafenamida.

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Solicitud: El interesado interpone recurso de reposición ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora contra la Resolución No. 2017014407 del 10 de abril de 2017, con el fin de que se pronuncie sobre la solicitud de declaración del principio activo Tenofovir Alafenamida como nueva entidad química

Basado en lo siguiente:

Mediante documento con radicado No. 2016090988 del 07 de Julio de 2016, se presentó la solicitud de aprobación de la Evaluación Farmacológica, aprobación del Inserto Versión CO-JUN16-EU-FEB16 (v. 4.0), Información Para Prescribir Versión CO-JUN16-EU-FEB16 (v. 4.0) y la Declaración como nueva entidad química según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002 del principio activo Tenofovir Alafenamida.

A través del Acta No. 22 de 2016 primera parte numeral 3.1.1.6., conceptuó requerir omitiendo pronunciarse sobre la declaración de protección no divulgada de que trata el decreto 2085 de 2002.

De acuerdo a lo anterior, la Directora de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA, mediante Auto No. 2016015273 del 21 de diciembre de 2016 emitió requerimiento.

Posteriormente, teniendo en cuenta la omisión de pronunciarse en el concepto inicial sobre la Declaración como nueva entidad química a través del Acta No. 25 de 2016, se pronunció. Finalmente mediante radicado 2016196288 del 23 de Diciembre de 2016, se da respuesta al Auto y se desiste de la aprobación farmacológica aprobada en el Acta No. 22 de 2016 primera parte numeral 3.1.1.6., y de la solicitud de aprobación del Inserto.

A través de la Resolución No. 2017014407 del 10 de abril de 2017, se aprobó la evaluación farmacológica del producto, pero no se hizo mención alguna referente a la Declaración de la Molécula como nueva entidad química y asimismo no se pronuncia referente a lo conceptuado en el Acta No. 25 de 2016 numeral 3.12.9., acerca de la solicitud de protección de datos para el producto Genvoya, principio activo Tenofovir Alafenamida.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no recomienda declarar como nueva entidad química al principio activo tenofovir alafenamida ya que según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002 no se considerará nueva entidad química modificaciones que impliquen cambios en la farmacocinética de un producto con un principio activo ya aceptado en normas (tenofovir).

3.1.4. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. EDAZIN

Expediente : 20135467
Radicado : 2017152501
Fecha : 20/10/2017
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:

Cada sobre contiene: Diosmectita 3 g más, Zinc 20 mg; sacarina sódica 0.007g y vainilla 0.004g

Forma Farmacéutica: Polvo para suspensión Oral

Indicaciones: Antidiarreico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo a alguno de sus excipientes. Insuficiencia renal.

Precauciones y advertencias:

El medicamento debe ser coadyuvante en el manejo de la diarrea y en ningún caso reemplaza o sustituye la primera elección que corresponde a las sales de rehidratación oral.

El zinc puede competir por la absorción de cobre, hierro y calcio a nivel intestinal. Esta competencia se ha observado con la administración concomitante por periodos prolongados, no siendo el caso de la recomendación del producto que se utiliza solo para enfermedad aguda.

Reacciones Adversas:

Como es de esperar, si se sobredosifica se puede presentar estreñimiento. En términos generales el zinc es bien tolerado y a las dosis recomendadas su tolerabilidad intestinal es adecuada y se han referido casos de dispepsia. Se puede presentar por sobredosificación dolor de cabeza, irritabilidad.

Interacciones: Debido a su capacidad adsorbente podría modificar la biodisponibilidad de los medicamentos, por lo que se recomienda tomarlos 2 horas antes o después de su administración. El zinc puede disminuir la absorción de calcio, hierro y cobre, además de algunas quinolonas, tetraciclina y penicilamina. Por el contrario, los alimentos ricos en fibra pueden disminuir la absorción del zinc.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: En niños:

- Menores de 1 año: 1 sobre diario diluido en 3 onzas de agua, para administrar 1 onza cada 8 horas.
- De 1 a 2 años: 2 sobres diluidos en 6 onzas de agua, para administrar 2 onzas cada 8 horas.
- Mayores de 2 años: 3 sobres diluidos en 9 onzas de agua, para administrar 3 onzas cada 8.
- Adultos: 1 sobre diluido en un vaso de agua, cada 8 horas.

Condición de venta: Venta Libre

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

- Evaluación Farmacológica de la nueva asociación

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no encuentra justificación en la adición de zinc a diosmectita, dadas sus características adsorbentes lo que

podría interferir con la acción del zinc. Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe aportar evidencia clínica científica sólida que justifique la utilidad de la asociación propuesta en la indicación solicitada.

3.1.4.2. DUONILA DUO

Expediente : 20135895
Radicado : 2017157262
Fecha : 30/10/2017
Interesado : Soluciones Integrales Regulatorias S.A.S

Composición:

Cada Tableta Recubierta contiene:

Clorhidrato de Memantina 5mg + Clorhidrato de Donepecilo 10 mg;

Clorhidrato de Memantina 10mg + Clorhidrato de Donepecilo 10 mg;

Clorhidrato de Memantina 15mg + Clorhidrato de Donepecilo 10 mg;

Clorhidrato de Memantina 20mg + Clorhidrato de Donepecilo 10 mg;

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Tratamiento de la Demencia de Alzheimer moderada a severa

Contraindicaciones: Memantina: Estados severos de confusión. Epilepsia. Insuficiencia renal severa. Una contraindicación relativa es la administración simultánea de amantadina. Embarazo y lactancia. Donepecilo: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al clorhidrato de donepecilo o a los derivados de la pipiridina

Precauciones y advertencias:

Se deben monitorear a los pacientes en busca de síntomas de sangrado gastrointestinal activo u oculto, especialmente aquellos con mayor riesgo de desarrollar úlceras. Puede causar diarrea, náuseas y vómitos.

Durante la anestesia es probable que se presente relajación exagerada muscular de tipo succinilcolina

Puede tener efectos vagotónicos en los ganglios sinoauricular y atrioventricular que se manifiestan como bradicardia o bloqueo cardíaco

Duonila Duo puede causar obstrucciones en el flujo de la vejiga.

Las condiciones que aumentan el pH de la orina pueden disminuir la eliminación urinaria de memantina, dando como resultado un aumento de los niveles plasmáticos de memantina.

Reacciones Adversas:

Memantina:

Puede producirse vértigo, desasosiego e inquietud motora, hiperexcitación, cansancio, cefaleas y náuseas de forma dependiente de la dosis. En casos aislados se ha observado una reducción del umbral de convulsiones en pacientes con una predisposición aumentada a las crisis epilépticas.

Donepecilo:

Los eventos adversos más frecuentes, definidos como los que ocurrieron por lo menos a una frecuencia de 5% de pacientes que recibieron 10 mg/día y cuya tasa fue el doble que la del placebo, son predecibles en gran parte por las acciones colinomiméticas de Donepecilo.

Entre ellos se incluyen náusea, diarrea, insomnio, vómito, calambres musculares, fatiga y anorexia. Estos eventos adversos con frecuencia fueron leves y transitorios, y se resolvieron durante la continuación del tratamiento con Donepecilo sin necesidad de modificar la dosis.

Interacciones:

Memantina:

Pueden potenciarse las acciones y los efectos secundarios de los barbitúricos, neurolépticos, anticolinérgicos, L-dopa y agonistas dopaminérgicos (p. ej., bromocriptina) y amantadina. Cuando se administran simultáneamente dantroleno o baclofeno, puede modificarse la acción de estos fármacos, precisando, entonces, un ajuste de la dosis.

Donepecilo

En concentraciones de 0.3 a 10 µg/ml, Donepecilo no afectó la unión de la furosemida (5 µg/ml), digoxina (2 ng/ml) o warfarina (3 µg/ml) con la albúmina

humana. De manera similar, la unión de Donepecilo con la albúmina humana no fue afectada por la furosemida, digoxina o warfarina.

Efecto de Donepecilo en el metabolismo de otros medicamentos: No se han realizado estudios clínicos in vivo para evaluar el efecto de Donepecilo en la depuración de fármacos metabolizados por CYP 3A4 (por ejemplo, cisaprida y terfenadina) o CYP 2D6 (por ejemplo, imipramina). Sin embargo, los estudios in vitro muestran una baja tasa de unión con estas enzimas (media de K_i de 50 a 130 μM) que, dadas las concentraciones plasmáticas terapéuticas de Donepecilo (164 nM), indican escasas probabilidades de interferencia.

No se sabe si, Donepecilo tiene potencial para la inducción de enzimas hepáticas.

En estudios farmacocinéticos formales se evaluó el potencial de Donepecilo para la interacción de teofilina, cimetidina, warfarina y digoxina. No se observaron efectos significativos en la farmacocinética de estos fármacos.

Efectos de otros medicamentos en el metabolismo de Donepecilo El ketoconazol y quinidina, que inhiben CYP 450, 3A4 y 2D6, respectivamente, inhiben el metabolismo de donepecilo in vitro. No se sabe si estos inhibidores producen un efecto clínico.

Los inductores de CYP 2D6 y CPY 3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamacepina, dexametasona, rifampicina y fenobarbital) podrían aumentar la tasa de eliminación de Donepecilo.

Los estudios farmacocinéticos formales demostraron que el metabolismo, de Donepecilo no se ve afectado significativamente por la administración concurrente de digoxina o cimetidina.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis final de la asociación es de Donepecilo 10 mg/día y memantina 20 mg/día. Como la combinación está indicada en pacientes con dosis estable de Donepecilo de 10 mg/día, la titulación de la dosis estable de memantina deberá ser realizada con incrementos semanales de 5 mg hasta alcanzar la dosis recomendada de 20 mg/día. De la siguiente forma:

- Primera semana 1 tableta de Donepecilo 10mg + Memantina 5mg/día
- Segunda semana 1 tableta de Donepecilo 10mg + Memantina 10mg/día

- Tercera semana 1 tableta de Donepecilo10mg + Memantina 15mg/día
- Cuarta semana 1 tableta de Donepecilo10mg + Memantina 20mg/día
- Cuando el paciente ya viene recibiendo Memantina 20 mg, se inicia con 1 tableta de Donepecilo10mg + Memantina 20mg/día.

Está indicada en mayores de 18 años.

Condición de venta: Venta con Fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica adicional que permita evidenciar la ventaja de la asociación propuesta versus memantina en monoterapia.

3.1.4.3. NAPROXENO + TIZANIDINA

Expediente : 20122200
Radicado : 2017007143/2017167473
Fecha : 17/11/2017
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene: Naproxeno sódico 547,729 mg equivalente a naproxeno base 500 mg + Tizanidina clorhidrato 2,287 mg equivalente a tizanidina base 2 mg.

Forma Farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

- Tratamiento del dolor agudo.

- Espasmos musculares dolorosos relacionados con trastornos de la columna vertebral o que se producen tras intervenciones quirúrgicas.
- Espasticidad secundaria a trastornos neurológicos, tales como esclerosis múltiple, mielopatía crónica, trastornos degenerativos de la médula espinal, accidentes cerebrovasculares y parálisis cerebral.
- Manejo de los signos y síntomas de la Artritis Reumatoide, Osteoartritis, Espondilitis Anquilosante, Artritis Juvenil, tendinitis, bursitis, Gota aguda Y dismenorrea.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- Hipersensibilidad a la Aspirina y otros AINE.
- Administración concomitante con fuertes inhibidores de CYP1A2 (Citocromo P450 1A2) como fluvoxamina o ciprofloxacino.
- Administrar con especial precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática.
- Manejo del dolor peri-operatorio tras cirugía de bypass coronario.
- Embarazo, sobre todo durante el tercer trimestre.
- Lactancia materna.

Precauciones y Advertencias:

Con el uso de Tizanidina, un agonista alfa 2 adrenérgico, es importante tener en consideración las siguientes situaciones:

- Hipotensión: al ser un alfa 2 adrenérgico puede inducir disminución de la presión arterial, que además suele asociarse a bradicardia, hipotensión ortostática, mareo y raramente síncope. Se debe advertir a los pacientes respecto a la realización de cambios bruscos de posición supina a bipedestación, además de tener especial cuidado en aquellos concomitante manejo antihipertensivo a expensas de agonistas alfa 2 adrenérgicos.
- Lesión hepática: ocasionalmente puede producir lesión hepatocelular, por lo cual es recomendable realizar control de las enzimas hepáticas al menos durante los primeros seis meses. En caso de presenciarse y persistir en el tiempo alguna anomalía en el resultado de los paraclínicos, la suspensión del principio activo será suficiente para su resolución.
- Pacientes Embarazadas: No se han realizado estudios en mujeres embarazadas y a pesar de estudios preclínicos favorables, se aconseja

administrarla solo en caso que sea estrictamente necesario. Por otro lado, se desconoce si se excreta en la leche materna, no obstante es lo esperado debido a su composición liposoluble.

- Manejo de vehículos y maquinaria: debido a su capacidad para inducir mareo y somnolencia, aunque sea en un porcentaje muy bajo de los pacientes a dosis de 2 mg, es recomendable que el paciente se abstenga de realizar estas actividades.
- Otros trastornos del sistema nervioso: Se han reportado episodios de alucinaciones visuales en el 3% de los pacientes que usan Tizanidina, no obstante se ha visto principalmente relacionado con dosis altas.
- Síndrome de retirada: Se ha observado hipotensión de rebote y taquicardia tras la interrupción súbita de Tizanidina cuando esta se venía utilizando de manera crónica y/o concomitante con antihipertensivos. Su interrupción se debe realizar de manera gradual.
- En caso de Insuficiencia renal: utilizar con precaución en pacientes con depuración de creatinina menor a 25mL/min, ya que la eliminación de la Tizanidina se vería disminuida en un 50%.
- Pacientes que toman anticonceptivos orales (ACO): Se debe utilizar con precaución ya que la depuración de la Tizanidina se puede ver reducida en aproximadamente un 50%.
- No se recomienda el uso concomitante de Tizanidina con medicamentos inhibidores de CYP1A2.

Sobredosis: Estudios de vigilancia han revelado la existencia de un total de 18 casos de sobredosis, de los cuales 5 cursaron con fatalidad y en al menos tres hubo un depresor de sistema nervioso incluido. La mayoría de los casos cursaban con depresión del sistema nervioso (somnolencia, estupor, coma), depresión cardiovascular (bradicardia, hipotensión) y depresión de la función respiratoria (falla o depresión respiratoria). Se recomienda la administración de carbón activado a dosis elevadas con el fin de forzar la diuresis y de esta manera lograr eliminar el principio activo. El tratamiento posterior deberá ser sintomático.

En cuanto al uso de Naproxeno sódico, un AINE no selectivo, es importante tener en cuenta las siguientes situaciones al momento de prescribir el medicamento y analizar los eventos adversos asociados:

- Sistema Cardiovascular: Puede ser posible que induzca hipertensión de novo o empeoramiento de ésta, lo que condiciona el riesgo de eventos cardiovasculares. Se debe utilizar con precaución en estos pacientes, monitorizando periódicamente la tensión arterial.
- Falla cardiaca congestiva y edema: En pacientes consumiendo AINE se ha observado retención de líquidos y edema, por lo cual se debe tener cuidado al prescribirlo en pacientes con falla cardiaca congestiva, hipertensión o edema por retención de líquidos. Se debe tener en cuenta el contenido de sodio de este medicamento en pacientes con restricción estricta de este compuesto.
- Gastrointestinal: Existe un mayor riesgo de ulceración, sangrado y perforación del sistema. Estos eventos ocurren en el 1% de los pacientes consumiendo AINE durante 3-6 meses y en un 2-4% en pacientes consumiéndolos durante 1 año. La prescripción debe ser muy cuidadosa en individuos con antecedentes de úlceras y sangrado GI. El riesgo de sangrado aumenta en pacientes que consumen corticoesteroides orales concomitantes, anticoagulantes, con el tabaquismo, el consumo de alcohol, la edad avanzada y el uso durante un periodo de tiempo prolongado.
- Renal: El uso crónico de AINE condiciona lesiones a este órgano como la necrosis papilar renal.
- Anafilaxia: Puede ocurrir, sobre todo si ya se ha visto con Aspirina u otros AINE.
- Reacciones dermatológicas: Puede causar dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.
- Embarazo: Evitar ya que puede causar cierre prematuro del ductus arteriovenoso durante el tercer trimestre de gestación.
- Modelos animales han demostrado hallazgos adversos a nivel ocular, por lo cual se deberán realizar estudios complementarios en caso de ocurrir algún tipo de trastorno a nivel de este sistema.

- Hepático: Hasta un 15% de los pacientes consumiendo este medicamento pueden presentar aumento de las enzimas hepáticas y suelen deberse a un proceso de hipersensibilidad más que de toxicidad. Aproximadamente el 1% de estos pacientes ha presentado elevación tres veces superior a los niveles normales de ALT y AST.
- Se debe tener especial precaución en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica donde haya una disminución de proteínas plasmáticas, especialmente Albúmina, ya que habrá un aumento de la fracción libre de Naproxeno.
- Hematológico: A veces se puede presentar anemia y esta suele ser secundaria a retención de líquidos, sangrado GI oculto, o algún efecto sobre la eritropoyesis. Los pacientes con una Hemoglobina menor a 10 g/ml que vayan a recibir terapia a largo plazo deberán ser monitorizados constantemente.
- Uso geriátrico: Aumenta la fracción libre de Naproxeno por lo cual puede ser necesario un ajuste de la dosis. Los eventos adversos GI suelen ser más graves por lo cual deben ser de especial cuidado. Al tener un mayor riesgo de disminución de la función renal lo adecuado es tener especial cuidado con estos pacientes.

Teniendo en cuenta los puntos anteriores, se debe tener especial precaución con la hipersensibilidad a cualquiera de los componentes por un lado, y por otro tener presente la posible lesión hepática que pueda inducir cualquiera de los principios activos, recordando la necesidad de realizar constante monitoreo de las enzimas hepáticas.

Reacciones Adversas:

Respecto al uso de Tizanidina, los eventos adversos principalmente reportados son mareo, somnolencia, bradicardia, hipotensión, debilidad, fatiga y xerostomía. A continuación se enuncian los síntomas según el sistema afectado y su frecuencia:

- Trastornos psiquiátricos: Raras: alucinaciones, insomnio, trastornos del sueño
- Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: somnolencia, mareos
- Trastornos cardiovasculares: Frecuentes: bradicardia, hipotensión

- Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: xerostomía; Raras: náuseas, alteraciones gastrointestinales
- Trastornos hepatobiliares: Muy raras: hepatitis
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Raras: debilidad muscular.
- Trastornos generales: Frecuentes: fatiga
- Pruebas de laboratorio: Frecuentes: disminución de la presión sanguínea; Raras: aumento de las transaminasas

En cuanto a los eventos adversos asociados al consumo de Naproxeno sódico, es importante en primera instancia tener en cuenta que la incidencia de estos está directamente ligada al tiempo de exposición.

Los principales problemas asociados a la ingesta de este principio activo están relacionados con el TGI.

Los siguientes son los eventos más prevalentes según el sistema:

- GI: dolor abdominal, pirosis, náuseas, constipación, diarrea, dispepsia, estomatitis, sangrado, perforación, formación de úlceras.
- SNC: cefalea, mareo, vértigo, somnolencia.
- Dermatológico: prurito, erupciones cutáneas, equimosis, rash.
- Sentidos: tinnitus.
- Cardiovascular: edema.
- Paraclínicos: función renal alterada, anemia, elevación de las enzimas hepáticas, aumento del tiempo de coagulación.

En pacientes pediátricos se han reportado mayor incidencia de rash y prolongación de los tiempos de coagulación, con similar incidencia de eventos GI y del SNC y menor prevalencia de los otros eventos adversos versus los adultos.

Interacciones:

La Tizanidina no afecta el metabolismo de medicamentos procesados por el sistema del citocromo P450, no obstante presenta las siguientes interacciones medicamentosas:

- Acetaminofén: Induce un retraso de 16 minutos para lograr el T_{max} del Acetaminofén.

- Alcohol: El alcohol aumenta el AUC de la Tizanidina en un 20% y su Cmax en un 15%, lo cual significa una mayor incidencia y prevalencia de efectos secundarios no deseados. Los efectos depresivos del alcohol y la Tizanidina han demostrado ser adictivos, por lo cual la combinación de ambos no es recomendada.
- Anticonceptivos Orales: se han realizado estudios con dosis de 4 mg, demostrando una disminución del 50% en la depuración del medicamento.
- Rofecoxib: puede potenciar los eventos adversos de la Tizanidina, reportado en 8 situaciones en el marco de post-mercadeo. Por lo general están relacionados con el sistema nervioso central (alucinaciones, psicosis, somnolencia, hipotonía, etc.) y del sistema cardiovascular (hipotensión, taquicardia, bradicardia). Todos los eventos se resolvieron al suspender uno de los medicamentos o ambos.
- No se debe administrar Tizanidina concomitante con inhibidores potentes del citocromo CYP1A2 como fluvoxamina o ciprofloxacino, pues aumentan el AUC de ésta 33 o 10 veces respectivamente y puede resultar en hipotensión prolongada y clínicamente significativa, somnolencia, mareo y disminución de la capacidad psicomotora.
- No se recomienda la administración con otros inhibidores del CYP1A2 como algunos antiarrítmicos (amiodarona, mexiletina, propafenona), cimetidina, algunas fluoroquinolonas (enoxacino, pefloxacino, norfloxacino) y ticlopidina.

Las siguientes son las interacciones medicamentosas reportadas con el uso de Naproxeno sódico:

- IECA: Disminuye el efecto antihipertensivo de estos medicamentos.
- Antiácidos y sucralfato: retardan la absorción de Naproxeno.
- Aspirina: menor unión del Naproxeno a proteínas, por ende mayor riesgo de eventos adversos.
- Colestiramina: retrasa la absorción del Naproxeno.
- Diuréticos: disminuye el efecto natriurético de la furosemina y las tiazidas en algunos pacientes. Se debe a inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
- Litio: aumento de los niveles plasmáticos de litio y disminución en su eliminación (15% y 20% respectivamente).
- Metrotexato: puede aumentar la toxicidad del metrotexato.
- Warfarina: Sinergismo para sangrado del TGI
- ISRS: el uso concomitante condiciona mayor riesgo de sangrado GI
- Al tener alta afinidad por la Albúmina, se debe administrar con precaución en pacientes que consuman otros medicamentos con este tipo de afinidad:

anticoagulantes cumarínicos, hidantoínas, sulfonamidas o sulfonilureas, aspirina y otros AINE.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosificación:

- La pauta de administración del Naproxeno sódico + Tizanidina clorhidrato 547.729 mg/2.287 mg oral es una tableta cada 12 horas cuando sea necesario.
- Se recomienda su consumo con alimentos y preferiblemente con agua, evitando en primera instancia las bebidas ácidas.
- Se debe ingerir la tableta entera, no se deben masticar debido al peligro potencial de úlceras bucofaríngeas.
- No se recomienda ingerir más de dos tabletas en un mismo día.

Grupo etario: Adultos mayores de 18 años.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017012025 del 12 de Octubre de 2017, conceptuado en el Acta No. 01 de 2017 numeral 3.1.4.3., de la Sala Especializada de Medicamentos, para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Información Para Prescribir allegada bajo radicado 2017007143 (Folio 14 - 21)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 01 de 2017, numeral 3.1.4.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia puesto que la información se refiere a situaciones

en que no se estudia el comportamiento y la utilidad de la asociación propuesta en las indicaciones solicitadas sino a características cinéticas y clínicas en situaciones que no corresponden a las indicaciones allegadas.

Así mismo, la Sala no considera adecuado hacer la extrapolación directa a partir de asociaciones que incluyen principios activos diferentes a los de la asociación propuesta.

3.1.4.4. POLICARD

Expediente : 20136252
Radicado : 2017161377
Fecha : 07/11/2017
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:
Cada Tableta recubierta contiene:
Besilato de Amlodipino más Atorvastatina Cálctica:

Cada Tableta contiene:

- Amlodipino 2.5 mg más Atorvastatina 10 mg
- Amlodipino 2.5 mg más Atorvastatina 20 mg
- Amlodipino 2.5 mg más Atorvastatina 40 mg
- Amlodipino 2.5 mg más Atorvastatina 80 mg

Cada Tableta contiene:

- Amlodipino 5 mg más Atorvastatina 10 mg
- Amlodipino 5 mg más Atorvastatina 20 mg
- Amlodipino 5 mg más Atorvastatina 40 mg
- Amlodipino 5 mg más Atorvastatina 80 mg

Cada Tableta contiene:

- Amlodipino 10 mg más Atorvastatina 10 mg
- Amlodipino 10 mg más Atorvastatina 20 mg
- Amlodipino 10 mg más Atorvastatina 40 mg
- Amlodipino 10 mg más Atorvastatina 80 mg

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

Polocard es una combinación de besilato de amlodipino, un bloqueador de los canales de calcio, y atorvastatina cálcica, un inhibidor de la HMG CoA reductasa.

Está indicado fundamentalmente en pacientes nuevos y/o que ya estén en tratamiento con la asociación de amlodipino y atorvastatina, para mejorar la adherencia al adicionar una combinación en dosis fijas.

Recordar que las indicaciones de cada principio activo son:

Amlodipino:

Tratamiento de la hipertensión arterial. Reducir la presión arterial reduce el riesgo de eventos cardiovasculares fatales y no fatales, principalmente accidente cerebrovascular e infarto de miocardio.

El Amlodipino está indicado igualmente para el Tratamiento de la Enfermedad Arterial Coronaria: Angina crónica estable: El amlodipino está indicada para el tratamiento sintomático de la angina estable crónica. Amlodipino se puede usar solo o en combinación con otros agentes antianginosos. Angina Vasoespástica, o de Prinzmetal: Amlodipino está indicado para el tratamiento de la angina vasoespástica confirmada o sospechada. Amlodipino se puede usar como monoterapia o en combinación con otros agentes antianginosos. Enfermedad Arterial Coronaria angiográficamente documentada: En pacientes con EAC recientemente documentada por angiografía, y sin insuficiencia cardíaca o una fracción de eyección <40%, el amlodipino está indicado para reducir el riesgo de hospitalización por angina y para reducir el riesgo de un procedimiento de revascularización coronaria.

Atorvastatina:

Está indicada, como una terapia adyuvante a la dieta, para la prevención y tratamiento de la Enfermedad Arterial Coronaria y la dislipidemia.

Enfermedad Arterial Coronaria:

Prevención de la enfermedad cardiovascular (CVD)

En pacientes adultos sin cardiopatía coronaria clínicamente evidente, pero con múltiples factores de riesgo de enfermedad coronaria, como la edad, el

tabaquismo, hipertensión, colesterol HDL bajo (cHDL), o antecedentes familiares de enfermedad coronaria temprana, se indica la atorvastatina para:

- Reducir el riesgo de infarto de miocardio (IM).
- Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular.
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización y angina.

En pacientes con diabetes tipo 2 y sin cardiopatía coronaria clínicamente evidente, pero con múltiples factores de riesgo de enfermedad coronaria como la retinopatía, albuminuria, tabaquismo o hipertensión, la atorvastatina está indicada para:

- Reducir el riesgo de infarto de miocardio
- Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular

En pacientes con enfermedad coronaria clínicamente evidente, la atorvastatina está indicada para:

- Reducir el riesgo de infarto de miocardio no fatal
- Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular fatal y no fatal.
- Reducir el riesgo de procedimientos de revascularización
- Reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)
- Reducir el riesgo de angina.

Dislipidemia:

La Atorvastatina está indicada:

- Como complemento de la dieta para reducir los niveles elevados de colesterol total (C total), LDL-colesterol (LDL-C), apolipoproteína B (apo B) y triglicéridos (TG) y para aumentar la HDL-Col en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) y dislipidemia mixta (Tipos Fredrickson IIa y IIb)
- Para el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (Fredrickson Tipo III) que no responden adecuadamente a la dieta.
- Para reducir el Col total y el LDL-Col en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica como un complemento a otros tratamientos hipolipemiantes.
- Como complemento de la dieta para reducir los niveles de Col, LDL-Col y apo B totales en niños y niñas postmenárgicas, de 10 a 17 años de edad, con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, si después de un tratamiento con una dieta adecuada los siguientes hallazgos están presentes:
 - a. LDL-C permanece ≥ 190 mg/dL o

b. LDL-C permanece ≥ 160 mg/dL y:

- hay antecedentes familiares positivos de ECVD prematura o...
- Si dos o más factores de riesgo de ECV están presentes en el paciente pediátrico.

Contraindicaciones:

- Antecedentes de hipersensibilidad al amlodipino o a la atorvastatina y/o a algunos de los excipientes de la formulación.
- Enfermedad hepática activa.
- Mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas. La atorvastatina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La demanda del colesterol sérico y los triglicéridos aumentan normalmente durante el embarazo, y los derivados del colesterol o el colesterol son esenciales para el desarrollo fetal. La aterosclerosis es un proceso crónico y la interrupción de los fármacos hipolipemiantes durante el embarazo debería tener un impacto mínimo en el resultado del tratamiento a largo plazo en caso de hipercolesterolemia primaria.
- Madres lactantes

Precauciones y advertencias:

- Miopatía y rabdomiólisis: Recomendar a los pacientes que informen rápidamente a su médico sobre la aparición de dolor muscular inexplicable y/o persistente, sensibilidad o debilidad muscular. La terapia debe suspenderse si se diagnostica o sospecha una miopatía.
- Transaminasas hepáticas: Controlar enzimas hepáticas antes y durante el tratamiento.
- Empeoramiento de la angina de pecho y/o infarto agudo de miocardio, pueden desarrollarse después de comenzar o aumentar la dosis de amlodipino, particularmente en pacientes con enfermedad coronaria obstructiva severa.
- Es posible que se presente hipotensión sintomática, particularmente en pacientes con estenosis aórtica severa. Sin embargo, la hipotensión aguda es poco probable.
- Se han informado aumentos en la HbA1c y los niveles séricos de glucosa en ayunas con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluida la atorvastatina, componente del POLICARD.

Reacciones Adversas:

- La reacción adversa más común con el amlodipino es el edema pedio (incluyen edema de las piernas o los tobillos), que se presenta en promedio en un 3% de los pacientes.
- Hipotensión y/o mareos, náuseas, sofocos (sensación de calor en la cara), arritmia, palpitaciones, diarrea, malestar estomacal.
- La reacción adversa más comunes con atorvastatina que obliga a la suspensión es la mialgia. La atorvastatina, como otras estatinas, puede causar miopatía, definida como dolores musculares o debilidad muscular junto con aumentos en los valores de la creatina fosfoquinasa (CPK) > 10 veces el límite superior de normalidad.

Se han notificado casos raros de rabdomiolisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria con atorvastatina y otras moléculas de esta clase. Un historial de insuficiencia renal puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de rabdomiolisis. Tales pacientes merecen un seguimiento más estrecho de los efectos sobre músculo esquelético.

El uso de dosis altas de atorvastatina con ciertos fármacos como la ciclosporina y los inhibidores potentes del CYP3A4, por ejemplo, la claritromicina, el itraconazol y los inhibidores de la proteasa del VIH, aumentan el riesgo de miopatía/rabdomiolisis.

Se han tenido reportes de hiperglicemia con estatinas, incluida la atorvastatina, componente del Policard

Interacciones:

Los estudios cinéticos de interacción en sujetos sanos indican que la farmacocinética del amlodipino con atorvastatina no se ve alterada cuando los medicamentos se administran conjuntamente, y no es clínicamente significativa.

Amlodipino:

Inhibidores del citocromo CYP3A: La administración concomitante con inhibidores de la CYP3A produce una mayor exposición sistémica al amlodipino y puede requerir reducir la concentración por dosis. Controlar síntomas de hipotensión y edema cuando se administra conjuntamente amlodipino con inhibidores de la CYP3A para determinar si se requiere ajustar la dosis.

Sildenafil: Controlar la hipotensión cuando se coadministra con amlodipino.

Inmunosupresores: El Amlodipino puede aumentar la exposición sistémica a ciclosporina o tacrolimus cuando se administra conjuntamente. Se recomienda una monitorización frecuente de los niveles plasmáticos de ciclosporina y tacrolimus para ajustar la dosis cuando corresponda.

Atorvastatina:

El riesgo de miopatía reportado con estatinas aumenta con la administración concomitante de derivados del ácido fíbrico, niacina, ciclosporina o inhibidores potentes de la CYP3A4 como la claritromicina, los inhibidores de la proteasa del VIH y el itraconazol.

La administración concomitante de atorvastatina con inhibidores potentes de CYP3A4 puede conducir a aumentos en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. El grado de interacción y potenciación de los efectos depende de la variabilidad del efecto sobre CYP3A4.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Las dosis de amlodipino y atorvastatina deben individualizarse sobre la base de la efectividad y la tolerancia para cada componente en el tratamiento de la hipertensión y/o angina e hiperlipidemia. Seleccionar las dosis de amlodipino y atorvastatina de forma independiente de acuerdo a las diferentes concentraciones por dosis de las presentaciones comerciales.

Amlodipino:

Dosis antihipertensiva:

Dosis inicial habitual del amlodipino es de 5 mg una vez al día, y la dosis máxima es de 10 mg una vez al día.

Ajustar la dosis de acuerdo con los objetivos de presión arterial. En general, se recomienda esperar de 7 a 14 días para el ajuste de dosis, sin embargo, puede realizarse más rápidamente si está clínicamente justificado, siempre que el paciente sea evaluado con frecuencia.

Angina:

La dosis recomendada de amlodipino para angina estable o vasoespástica crónica es de 5-10 mg, con dosis más bajas sugeridas en los pacientes adultos mayores y con insuficiencia hepática. La mayoría de los pacientes requerirá 10 mg para un efecto adecuado.

Atorvastatina:

Hipercolesterolemia familiar y no familiar y dislipidemia mixta: la dosis inicial recomendada de atorvastatina es de 10 o 20 mg una vez al día. Los pacientes que requieren una gran reducción de LDL-Col (más del 50%) pueden comenzar con dosis de alta intensidad, entre 40 y 80 mg una vez al día; cuando se requieren reducciones de un 30 y 50%, dosis de moderada intensidad, entre 10 y 20 mg. El rango de dosificación de atorvastatina es de 10 a 80 mg una vez al día. La atorvastatina se puede administrar como una dosis única en cualquier momento del día, con o sin alimentos. Las dosis de inicio y mantenimiento de atorvastatina deben individualizarse de acuerdo con las características del paciente, el objetivo terapéutico y la respuesta clínica. Después de la iniciación, y/o después del ajuste de dosis de atorvastatina, los niveles de lípidos deben analizarse a las 2 o 4 semanas y proceder a ajustar en consecuencia.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del siguiente punto para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no recomienda la asociación propuesta dado que cada uno de los principios activos de la formulación requiere manejo individualizado de acuerdo con las características clínicas de cada paciente. Por lo tanto, la Sala considera que el interesado debe demostrar con ensayos clínicos las ventajas de la asociación en desenlaces clínicos relevantes frente a los principios activos dados por separados.

3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. BECLOMETASONA 50 mcg/DOSIS SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

Expediente : 19924207
Radicado : 2017154135
Fecha : 24/10/2017
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición:
Cada dosis contiene 50 µg de Beclometasona Dipropionato

Forma farmacéutica: Solución Para Inhalación

Indicaciones: Profilaxis en el tratamiento de asma bronquial.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, tuberculosis pulmonar: no se recomienda su administración en infecciones bronquiales agudas; si ello es necesario se debe hacer bajo una adecuada terapéutica antibiótica a pesar de la escasa o nula absorción del corticosteroide, se recomienda una rigurosa vigilancia medica con el fin de detectar la presencia de nefritis, hipertensión arterial, diabetes y osteoporosis. No debe ser empleado como broncodilatador, no estando indicado para el alivio de broncoespasmo. No se debe administrar durante los primeros meses de embarazo.

Precauciones y advertencias:
El tratamiento del asma debe seguir un programa gradual, siendo evaluada la respuesta del paciente mediante criterios clínicos y pruebas de función pulmonar.

La Beclometasona no está indicada para el tratamiento de las crisis agudas, pero sí para el tratamiento rutinario a largo plazo. Los pacientes precisarán un broncodilatador de inicio rápido y corta duración de acción por vía inhalatoria para aliviar los síntomas agudos de asma.

La falta de respuesta o las agudizaciones graves de asma deben tratarse aumentando la dosis de dipropionato de Beclometasona por vía inhalatoria y, si es necesario, administrando un esteroide sistémico y/o un antibiótico si existe infección.

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides.

Se recomienda controlar de forma regular el crecimiento de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados.

Se debe controlar con especial cuidado la función suprarrenal de los pacientes a los que se cambia el tratamiento a base de corticoides orales con dipropionato de Beclometasona por vía inhalatoria, debido a que la respuesta suprarrenal puede estar alterada.

El tratamiento con Beclometasona no debe suspenderse repentinamente. Como con todos los corticosteroides inhalados, deberá tenerse especial cuidado en pacientes con tuberculosis activa o latente.

Para reducir el riesgo de infección por Cándida, debe recomendarse a los pacientes que se enjuaguen la boca adecuadamente después de cada administración del fármaco.

Reacciones Adversas:

Sistema	Frecuentes >1/100 a < 1/10	Poco frecuentes >1/1.000 a <1/100	Desconocidos o Raros >1/10.000 a <1/1.000
Infecciones e infestaciones	Candidiasis en la boca y garganta		
Trastornos del sistema inmunológico		Erupción, urticaria, prurito, eritema	Angioedema, alteraciones respiratorias (disnea y/o broncoespasmo) y reacciones anafilácticas/anafilactoides
Trastornos oculares			Visión borrosa
Trastornos endocrinos			Síndrome de Cushing, aspecto cushingoide, supresión suprarrenal, retraso en el crecimiento de niños y adolescentes,

			disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad, trastornos del sueño y cambios en el comportamiento, incluyendo hiperactividad psicomotora e irritabilidad (fundamentalmente en niños) Depresión, agresividad (predominantemente en niños)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Ronquera, irritación de garganta		Broncoespasmo paradójico

Interacciones:

Esteroides sistémicos: Si se usa de forma concomitante con otros esteroides sistémicos o intranasales, el efecto supresor de la función suprarrenal será complementario.

Inhibidores potentes de CYP3A (p. ej., ritonavir, cobicistat): La Beclometasona es menos dependiente del metabolismo por CYP3A que algunos otros corticosteroides y, por lo general, las interacciones son poco probables; no obstante, no puede descartarse la posibilidad de que se produzcan reacciones sistémicas con el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A (p. ej., ritonavir, cobicistat) y, por tanto, se recomienda precaución y un control adecuado con el uso de estos fármacos.

Vía de administración: Inhalación bucal.

Dosificación y Grupo etario:

Adultos y niños mayores de 12 años: 1 a 2 inhalaciones 3 a 4 veces al día. **Niños entre 4 y 12 años:** 1 a 2 inhalaciones, 3 veces al día. No exceder de 8 inhalaciones como dosis máxima o según criterio médico

Condición de venta: Venta con Fórmula Médica

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

- Evaluación Farmacológica de la Nueva Forma Farmacéutica
- Información Para Prescribir allegada bajo radicado 2017154135
- Inclusión en Norma Farmacológica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar o justificar la posología propuesta para el producto de la referencia, dado que los esquemas aprobados para beclometasona es de dos veces al día.

3.1.5.2. VANCOMICINA INYECCIÓN

Expediente : 20135627
Radicado : 2017154182
Fecha : 24/10/2017
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

Composición:

Cada 100 mL de solución contienen Vancomicina clorhidrato equivalente a 500 mg de Vancomicina (5 mg/ mL).

Cada 200 mL de solución contienen Vancomicina clorhidrato equivalente a 1000 mg de Vancomicina (5 mg/ mL).

Forma Farmacéutica: Solución inyectable (congelada)

Indicaciones: La vancomicina está indicada para el tratamiento de infecciones graves o severas causadas por cepas susceptibles de estafilococos resistentes a la meticilina (beta-lactámico-resistentes). Está indicada para pacientes alérgicos a la penicilina, para pacientes que no pueden recibir o que no han respondido a otras drogas, incluyendo penicilinas o cefalosporinas, y para las infecciones causadas por organismos susceptibles a la vancomicina que son resistentes a otros fármacos antimicrobianos. La vancomicina está indicada para el tratamiento inicial cuando se sospecha de estafilococos resistentes a la meticilina, pero después de disponer de los datos de susceptibilidad, la terapia debe ajustarse en consecuencia.

La vancomicina es eficaz en el tratamiento de la endocarditis estafilocócica. Su eficacia se ha documentado en otras infecciones debidas a estafilococos, incluyendo septicemia, infecciones óseas, infecciones del tracto respiratorio inferior, infecciones de la piel y de la estructura de la piel. Cuando las infecciones estafilocócicas son localizadas y purulentas, los antibióticos se utilizan como complementos a las medidas quirúrgicas apropiadas.

Se ha reportado que la vancomicina es eficaz sola o en combinación con un aminoglucósido para endocarditis causada por *Streptococcus viridans* o *S. bovis*. Para la endocarditis causada por enterococos (por ejemplo, *E. faecalis*), se ha descrito que la vancomicina es eficaz sólo en combinación con un aminoglucósido. Se ha reportado que la vancomicina es eficaz para el tratamiento de la endocarditis difterioide.

La vancomicina se ha utilizado con éxito en combinación con rifampicina, un aminoglucósido o ambos en endocarditis de prótesis valvular de inicio temprano causada por *S. epidermidis* o *diphtheroids*

Contraindicaciones: La vancomicina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a este antibiótico

Precauciones y Advertencias:

Precauciones:

El uso prolongado de vancomicina puede resultar en el crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles. La observación cuidadosa del paciente es esencial. Si ocurre superinfección durante el tratamiento, deben tomarse las medidas apropiadas. En raros casos, se han reportado casos de colitis pseudomembranosa debido al desarrollo de *C. difficile* en pacientes que recibieron vancomicina por vía intravenosa.

Riesgo de alta carga de sodio:

Cada 100mL de solución de Vancomicina Inyección contienen 0,9 g de Cloruro de Sodio. Evite el uso de Vancomicina Inyección (con Cloruro de Sodio) en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, pacientes ancianos y pacientes que requieran ingesta restringida de sodio.

Las pruebas seriadas de la función auditiva pueden ser útiles para minimizar el riesgo de ototoxicidad.

Se ha notificado neutropenia reversible en pacientes que recibieron vancomicina. Los pacientes que se someten a terapia prolongada con vancomicina o aquellos que están recibiendo fármacos concomitantes que pueden causar neutropenia deben tener monitoreo periódico del recuento de leucocitos.

La vancomicina es irritante para los tejidos y debe administrarse por vía intravenosa segura.

El dolor, la sensibilidad y la necrosis ocurren con una extravasación inadvertida. Puede producirse tromboflebitis, cuya frecuencia y gravedad pueden minimizarse mediante una infusión lenta del fármaco y por rotación de los sitios de acceso venoso.

Se ha reportado que la frecuencia de eventos relacionados con la infusión (incluyendo hipotensión, enrojecimiento, eritema, urticaria y prurito) aumenta con la administración concomitante de agentes anestésicos.

Los eventos relacionados con la infusión pueden minimizarse mediante la administración de vancomicina como una infusión de 60 minutos antes de la inducción anestésica. La seguridad y la eficacia de la vancomicina administrada por vía intratecal (intralumbar o intraventricular) o por la vía intraperitoneal no se han establecido mediante ensayos adecuados y bien controlados.

Reportes han revelado que la administración de vancomicina estéril por vía intraperitoneal durante la diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD) ha dado como resultado un síndrome de peritonitis química.

Hasta la fecha, este síndrome ha variado de un dializado nítido solo a un dializado nuboso acompañado de grados variables de dolor abdominal y fiebre. Este síndrome parece ser de corta duración después de la interrupción de la vancomicina intraperitoneal.

Prescribir vancomicina en ausencia de una infección bacteriana comprobada o fuertemente sospechada o de una indicación profiláctica es poco probable que proporcione beneficios al paciente y aumenta el riesgo de desarrollar bacterias resistentes a los fármacos.

Advertencias

Reacciones de la infusión

La administración rápida de bolo (por ejemplo, durante varios minutos) puede estar asociada con hipotensión exagerada, incluyendo shock, y, raramente, paro cardíaco.

La vancomicina debe administrarse durante un período de no menos de 60 minutos para evitar reacciones relacionadas con la infusión rápida. La interrupción de la infusión suele dar como resultado el cese inmediato de estas reacciones.

Nefrotoxicidad

La exposición sistémica a la vancomicina puede resultar en lesión renal aguda (LRA). El riesgo de LRA aumenta a medida que aumenta la exposición sistémica / niveles séricos. Monitorear la función renal en todos los pacientes que reciben vancomicina, especialmente pacientes con insuficiencia renal subyacente, pacientes con comorbilidades que predispongan a la insuficiencia renal y pacientes que reciben terapia concomitante con un fármaco que se sabe que es nefrotóxico.

Ototoxicidad

Se ha producido ototoxicidad en pacientes que recibieron vancomicina. Puede ser transitoria o permanente. Se ha informado sobre todo en pacientes a los que se les ha dado dosis excesivas, que tienen una pérdida auditiva subyacente, o que están recibiendo terapia concomitante con otro agente ototóxico, como un aminoglucósido.

La vancomicina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal, ya que el riesgo de toxicidad aumenta apreciablemente con concentraciones sanguíneas altas y prolongadas.

La dosis de vancomicina debe ajustarse para pacientes con disfunción renal

Diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD)

Se ha reportado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (CDAD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo Vancomycin Injection, USP, y puede variar en severidad de diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y conduce al crecimiento excesivo de *C. difficile*.

El *C. difficile* produce las toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de CDAD. Las cepas productoras de hipertoxina de *C. difficile* causan una mayor morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. La CDAD debe ser considerada en

todos los pacientes que presentan diarrea después del uso de antibióticos. Es necesario un historial médico cuidadoso, ya que se ha informado que la CDAD se produce durante dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si se sospecha o se confirma CDAD, puede ser necesario suspender el uso continuo de antibióticos no dirigidos contra *C. difficile*. El manejo adecuado de fluidos y electrolitos, la suplementación de proteínas, el tratamiento del *C. difficile* con antibióticos y la evaluación quirúrgica deben establecerse según se indique clínicamente.

Vasculitis retiniana oclusiva hemorrágica (HORV)

En pacientes que recibieron administración intracameral o intravítrea de vancomicina durante o después de la cirugía de cataratas se produjo vasculitis retiniana oclusiva hemorrágica, incluida la pérdida permanente de la visión. La seguridad y la eficacia de la vancomicina administrada por vía intracameral o intravítrea no se han establecido mediante ensayos adecuados y bien controlados. La vancomicina no está indicada para la profilaxis de la endoftalmitis

Reacciones Adversas:

Eventos relacionados con la infusión

Durante o poco después de la infusión rápida de vancomicina, los pacientes pueden desarrollar reacciones anafilactoides, incluyendo hipotensión, sibilancias, disnea, urticaria o prurito.

La infusión rápida también puede causar enrojecimiento de la parte superior del cuerpo ("cuello rojo") o dolor y espasmo muscular en el pecho y la espalda. Estas reacciones suelen desaparecer en 20 minutos, pero pueden persistir durante varias horas.

Tales eventos son infrecuentes si la vancomicina se administra por infusión lenta durante 60 minutos. En estudios de voluntarios normales, no ocurrieron eventos relacionados con la infusión cuando se administró vancomicina a una tasa de 10 mg / min o menos.

Nefrotoxicidad

La exposición sistémica a vancomicina puede resultar en lesión renal aguda (LRA). El riesgo de LRA aumenta a medida que aumenta la exposición sistémica / niveles séricos. Los factores de riesgo adicionales para la LRA en pacientes que

reciben vancomicina incluyen la recepción de fármacos concomitantes conocidos como nefrotóxicos, en pacientes con insuficiencia renal preexistente o con comorbilidades que predisponen a la insuficiencia renal. También se ha reportado nefritis intersticial en pacientes que recibieron vancomicina.

Gastrointestinal

La aparición de síntomas de colitis pseudomembranosa puede ocurrir durante o después del tratamiento con antibióticos

Ototoxicidad

Se han reportado unas pocas decenas de casos de pérdida auditiva asociados con vancomicina. La mayoría de estos pacientes tenían disfunción renal o una pérdida auditiva preexistente o estaban recibiendo tratamiento concomitante con un fármaco ototóxico. Se han reportado raramente vértigo, mareos y tinnitus.

Hematopoyético

La neutropenia reversible, usualmente comenzando una semana o más después del inicio de la terapia con vancomicina o después de una dosis total de más de 25 g, ha sido reportada para varias docenas de pacientes. La neutropenia parece ser prontamente reversible cuando se suspende la vancomicina. La trombocitopenia raramente ha sido reportada.

Aunque no se ha establecido una relación causal, se ha notificado raramente agranulocitosis reversible (granulocitos <500 / mm).

Flebitis

Se ha reportado inflamación en el lugar de la inyección.

Misceláneo

Con poca frecuencia, se ha reportado que los pacientes han tenido anafilaxia, fiebre por medicamentos, náuseas, escalofríos, eosinofilia, erupciones cutáneas incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y vasculitis en asociación con la administración de vancomicina.

Se ha reportado peritonitis química después de la administración intraperitoneal de vancomicina

Informes Post-mercadeo

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de la vancomicina.

Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Exantema medicamentoso con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS)

Interacciones:

La administración concomitante de vancomicina y agentes anestésicos se ha asociado con eritema y con descargas similares a la de la histamina* y reacciones anafilactoides.

Monitorear la función renal en pacientes que reciben vancomicina y uso concurrente y / o secuencial sistémico o tópico de otros fármacos potencialmente neurotóxicos y / o nefrotóxicos, tales como anfotericina B, aminoglucósidos, bacitracina, polimixina B, colistina, viomicina o cisplatino.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Pacientes con función renal normal

Adultos

La dosis intravenosa diaria habitual es de 2 g dividido en 500 mg cada 6 horas o 1 g cada 12 horas.

Cada dosis debe administrarse a no más de 10 mg / min o durante un período de al menos 60 minutos, el que sea más largo. Otros factores del paciente, como la edad u obesidad, pueden requerir la modificación de la dosis diaria intravenosa habitual.

Pacientes pediátricos

La dosis intravenosa habitual de vancomicina es de 10 mg / kg por dosis administrada cada 6 horas. Cada dosis debe administrarse durante un período de al menos 60 minutos. En estos pacientes puede justificarse una vigilancia estrecha de las concentraciones séricas de vancomicina.

Neonatos

En pacientes pediátricos hasta la edad de 1 mes, la dosis intravenosa diaria total puede ser menor. En recién nacidos, se sugiere una dosis inicial de 15 mg / kg,

seguida de 10 mg / kg cada 12 horas para neonatos en la primera semana de vida y después cada 8 horas hasta la edad de 1 mes. Cada dosis debe administrarse durante 60 minutos. En niños prematuros, el aclaramiento de vancomicina disminuye a medida que disminuye la edad postconcepcional. Por lo tanto, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más largos en los bebés prematuros. En estos pacientes se recomienda un control estrecho de las concentraciones séricas de vancomicina.

Pacientes con insuficiencia renal y pacientes ancianos

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

TABLA DE DOSIS PARA VANCOMICINA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

Aclaramiento de creatinina mL /min	Dosis de Vancomicina mg /24 h
100	1,545
90	1,390
80	1,235
70	1,080
60	925
50	770
40	620
30	465
20	310
10	155

La dosis inicial no debe ser inferior a 15 mg / kg, incluso en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La tabla no es válida para pacientes funcionalmente anéfricos. Para estos pacientes, debe administrarse una dosis

inicial de 15 mg / kg de peso corporal para lograr concentraciones séricas terapéuticas rápidas. La dosis necesaria para mantener las concentraciones estables es de 1,9 mg / kg / 24 h. En pacientes con insuficiencia renal marcada, puede ser más conveniente administrar dosis de mantenimiento de 250 a 1000 mg una vez cada varios días en lugar de administrar el fármaco diariamente. En anuria, se ha recomendado una dosis de 1000 mg cada 7 a 10 días.

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

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

$$\text{Mujer: } 0.85 \times \text{valor de arriba}$$

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

La infusión intermitente es el método de administración recomendado

Condición de venta: Venta con Fórmula Médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017154182

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión considera que si bien la vancomicina es un principio activo ya aceptado en normas farmacológicas, el interesado

debe presentar su solicitud con una información ordenada y concreta sobre su preparación que permita hacer la evaluación de las ventajas de la forma líquida congelada frente a la tradicional de polvo liofilizado. El interesado hace afirmaciones especulativas sobre posibles ventajas (por ejemplo “no riesgo de contaminación o error inherente a la reconstitución”), que deben ser demostradas con sustento técnico científico y analizadas frente a los posibles riesgos de una inadecuada cadena de frío y la disponibilidad oportuna del medicamento para su administración.

La sala llama la atención sobre los posibles inconvenientes en la práctica clínica, dadas las condiciones señaladas para el tiempo de descongelamiento versus el uso oportuno en un paciente que lo requiera en forma inmediata.

3.1.5.3. DOLEX AVANZADO

Expediente : 20135848
Radicado : 2017156379
Fecha : 27/10/2017
Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 500mg de Acetaminofen

Forma Farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Analgésico – antipirético.

Contraindicaciones: Este producto está contraindicado en personas con historial previo de hipersensibilidad al Acetaminofén o a los excipientes.

Precauciones y advertencias:

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática, la cual puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. Pacientes con diagnóstico previo de

insuficiencia hepática o renal, deben consultar con el médico antes de tomar este medicamento.

- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal, grandes consumidores crónicos de alcohol o que tienen sepsis.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Uso en Embarazo y Lactancia:

Como con el uso de cualquier medicamento durante el embarazo, las mujeres embarazadas deben consultar al médico antes de tomar acetaminofén. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja y la duración más corta de tratamiento.

El Acetaminofén se excreta en la leche materna, pero no en una cantidad clínicamente significativa a las dosis recomendadas. Los datos disponibles publicados no incluyen una contraindicación durante la lactancia

Reacciones Adversas:

Muy raras. <1/10.000: Trombocitopenia, anafilaxis, reacciones de hipersensibilidad cutánea incluyendo erupción en piel, angioedema, síndrome de Stevens Johnson y Necrosis epidérmica tóxica. Broncoespasmo en pacientes sensibles al ácido acetilsalicílico y otros AINE. Disfunción hepática

Interacciones:

El uso regular, diario y prolongado de Acetaminofén puede potenciar el efecto anticoagulante de la warfarina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado; dosis ocasionales no tienen efectos significativos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

- Se administra por vía oral únicamente.
- No exceder la dosis recomendada.
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el periodo más corto de tratamiento.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas

Adultos

- Incluyendo personas de la tercera edad y niños de 12 años en adelante:
- 1 tableta (500 mg) de acetaminofén, cada 4-6 horas, según sea requerido.

- La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000 mg).

Niños

- ☐ Niños de 9 a 11 años: 500 mg de acetaminofén (1 tableta).
- ☐ Niños de 6 a 8 años: 250 mg de acetaminofén (1/2 tableta).
- Niños menores de 6 años: no recomendado.

Niños de 6 a 11 años:

- No administrar más de 4 dosis en un período de 24 horas
- No usar por más de 3 días sin consultar al médico.
- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser dividida en dosis de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.

Sobredosis:

La sobredosificación de Acetaminofén puede causar falla hepática que puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte. Se ha observado pancreatitis aguda usualmente con disfunción y toxicidad hepática. En el caso de una sobredosis se requiere manejo médico inmediato, así no se encuentren presenten síntomas de sobredosificación.

Si se confirma o sospecha una sobredosis, se debe acudir inmediatamente al hospital o centro médico más cercano para tratamiento y manejo por expertos, aún si el paciente se siente bien o no presenta ningún síntoma, esto debido al riesgo de daño hepático retardado.

Antídoto: N-acetilcisteína o Metionina

Condición de venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Información Para Prescribir Versión 01 (Octubre de 2017) GDS V7.0
- Información para el consumidor Versión 01 (Octubre de 2017) GDS V7.0

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar la dosificación propuesta dado que la forma de tableta recubierta no

permite hacer una dosificación adecuada en los esquemas propuestos para menores de 12 años (es decir es solo adecuado para niños de más de 35 kg).

Adicionalmente, la Sala considera que el esquema posológico debe expresarse para rangos de edad y peso (mg/kg).

Así mismo, se deben retirar afirmaciones imprecisas tales como: “Dolex Avanzado es una fórmula más eficiente*” y “...se absorbe mejor y tiene una mejor biodisponibilidad...”

3.1.5.4. VITAROS 3 mg/g CREMA

Expediente : 20113619
Radicado : 2016113896/ 2017070047/2017154834
Fecha : 25/10/2017
Interesado : Laboratorios Biopas S.A
Fabricante : Groupe Parima INC

Composición:

Cada dispensador de dosis única contiene: 300 microgramos de alprostadil en 100 mg de crema (3 mg/g)

Forma farmacéutica: Crema

Indicaciones: Tratamiento de hombres de 18 o más años de edad con disfunción eréctil, que es la incapacidad de alcanzar o mantener una erección penénea suficiente para un desempeño sexual satisfactorio.

Contraindicaciones:

Vitaros no debe usarse en pacientes con algunas de las siguientes condiciones:

- Desórdenes subyacentes como hipotensión ortostática, infarto de miocardio y síncope.
- Hipersensibilidad conocida al Alprostadil o alguno de los excipientes de Vitaros.
- Condiciones que pueden predisponer a priapismo, como ser anemia de células falciformes (o drepanocítica) o heterocigosis para ésta, trombocitopenia, policitemia o mieloma múltiple o leucemia.

- Anatomía anormal del pene como hipospadias severas, en pacientes con deformación anatómica del pene, como curvatura y en pacientes con uretritis y balanitis (inflamación / infección del glande del pene).
- Predisposición a trombosis venosa o quienes presenten síndrome de hiperviscosidad y que, por lo tanto, tengan un riesgo aumentado de priapismo (erección rígida de 4 o más horas de duración).
- Vitaros no debe usarse en pacientes a quienes se les recomiende no realizar actividad sexual, como ser en hombres con condiciones cardiovasculares o cerebrovasculares inestables.
- Vitaros no se debe utilizar para mantener relaciones sexuales con una mujer con capacidad de embarazarse a menos que la pareja utilice un método de barrera o condón

Precauciones y Advertencias:

Efectos Locales

Priapismo:

Se han observado, aunque raramente, erecciones prolongadas de más de 4 horas de duración (priapismo) con el uso de Vitaros. El priapismo fue observado en dos estudios de 3 meses, en 1 paciente (0.06 %) y en el estudio de más de 6 meses, en 5 pacientes (0.4 %). Si presentara priapismo, el paciente debe buscar asistencia médica inmediata. Si el priapismo no se trata inmediatamente, se puede dañar el tejido del pene y puede resultar en la pérdida permanente de la potencia.

Hipotensión/Síncope:

La hipotensión sintomática (mareos) y el síncope se presentaron en un pequeño porcentaje de pacientes 6/1280 (0.5%), durante la dosis en los estudios clínicos de fase 3.

Los pacientes deben estar prevenidos de evitar actividades, como conducir o tareas riesgosas, que pudieran llevar a una lesión si se presentara una hipotensión o síncope después de la administración de Vitaros.

Insuficiencia Hepática:

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia hepática. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

Insuficiencia Renal:

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia renal. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

Pacientes con Enfermedad Neurológica:

No se han realizados estudios clínicos en pacientes con un antecedente de enfermedad neurológica o lesión espinal.

Precauciones Generales:

Precauciones sobre la Administración:

Vitaros debe ser aplicado de acuerdo con las instrucciones antes mencionadas. La exposición intrauretral inadvertida puede resultar en ardor del pene o sensación de hormigueo y dolor.

Se carece de información sobre la exposición intrauretral repetida a largo plazo de Vitaros.

Enfermedad de Transmisión Sexual:

Debe informarse a los pacientes que Vitaros no otorga protección contra el contagio de enfermedades de transmisión sexual. Debe aconsejarse a los pacientes y parejas que usen Vitaros que usen medidas de protección necesarias para prevenir el contagio de enfermedades de transmisión sexual, incluyendo al virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Efectos Adversos de la Pareja Sexual:

Los profesionales de la salud deben aconsejar a sus pacientes que informen a sus parejas sexuales que están usando Vitaros. Las parejas de los usuarios de Vitaros pueden experimentar eventos adversos, más comúnmente irritación vaginal. Por ello es preferible el uso de método de barrera (condón, profiláctico).

No han sido estudiados los efectos de Vitaros sobre la mucosa oral ni anal. Se debe usar método de barrera (condón, profiláctico) para practicar sexo oral (felación) o sexo anal.

Uso con Parejas: Mujeres en Edad Reproductiva, Mujeres Embarazadas y en Periodo de Lactancia:

Vitaros no tiene propiedades anticonceptivas. Se recomienda que las parejas que usan Vitaros utilicen un método de anticoncepción adecuado si la pareja femenina tiene el potencial de quedar embarazada.

No existe información sobre los efectos del alprostadil sobre el embarazo temprano, en los niveles que llegan a la pareja mujeres. Se debe usar condón para el coito con mujeres en edad reproductiva, embarazo o lactancia.

Uso con Condones (profilácticos) de Látex:

Para el uso solo se investigaron condones de materiales a base de látex; en caso de empleo de otros materiales no se puede excluir el riesgo de daño del condón.

Reacciones Adversas:

Datos de los Estudios Clínicos:

Los eventos adversos relacionados con el fármaco más comúnmente reportados por los pacientes durante los estudios clínicos fueron reacciones locales urogenitales, transitorias, en el sitio de la aplicación o alrededor del mismo, incluyendo ardor, dolor, comezón (prurito, picazón), hormigueo y eritema del pene después de la aplicación, las cuales fueron de intensidad leves a moderadas y transitorias, con una duración de 1 a 2 horas.

Estos eventos adversos locales fueron bien tolerados por la mayoría de los pacientes y fueron comparables entre las dosis de alprostadil.

Lista Tabulada de Reacciones Adversas:

Los eventos adversos más comúnmente reportados en el tratamiento con Vitaros se presentan en la siguiente tabla. (Muy común $\geq 1/10$; Común $\geq 1/100$, $<1/10$; No común $\geq 1/1000$, $<1/100$; Raros $\geq 1/10000$, $<1/1000$; Muy raros $<1/10000$).

Tabla 1 Reacciones Adversas

Clasificación de Sistema de Órgano (MedDRA)	Frecuencia	Reacción Adversa
Desórdenes del sistema nervioso	No común	Hiperestesia
Desórdenes del sistema vascular*	No común	Mareos Síncope Hipotensión
Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo	Frecuente	Rash (erupción)
Desórdenes del tejido musculoesquelético y conectivo	Poco frecuente	Dolor en las extremidades
Desórdenes renales y urinarios	Frecuente	Dolor uretral
	Poco frecuente	Estenosis uretral Inflamación del tracto urinario
Desórdenes del sistema reproductivo y de las mamas	Frecuente	Ardor peneano Dolor peneano Eritema peneano

		Dolor genital Malestar genital Eritema genital Aumento en la erección Prurito genital Edema peneano Balanitis Hormigueo peneano Pulsaciones en el pene Entumecimiento del pene En las parejas femeninas: Sensación de ardor vulvovaginal Vaginitis
	Poco frecuente	Prurito peneano Erupciones (rash) genital Dolor escrotal Plenitud genital Rigidez excesiva Falta de sensación peneana Erección prolongada / priapismo† En las parejas femeninas: Prurito vulvovaginal
Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración	Poco frecuente	Dolor en el sitio de aplicación

† El priapismo (Erección de más de 4 horas de duración) es una condición seria que requiere de un rápido tratamiento de un médico.

Poblaciones Especiales:

No existe una clara indicación de que alprostadil aumente el riesgo de eventos cardiovasculares, más allá de su efecto vasodilatador; no obstante, no puede excluirse que pacientes con enfermedades / factores de riesgo subyacentes presenten un riesgo mayor frente a la combinación de un aumento de la actividad sexual / física que está asociada con el uso de alprostadil

Interacciones:

No se realizaron estudios de interacción farmacocinética y farmacodinámica con Vitaros. Basándose en la naturaleza de su metabolismo se considera que las interacciones medicamentosas son improbables.

Inhibidores de la 5-Fosfodiesterasa (PDE-5):

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Vitaros en combinación con otros tratamientos para la disfunción eréctil, especialmente el tratamiento combinado con inhibidores de la 5-Fosfodiesterasa (PDE-5) o sildenafil, tadalafil y vardenafil. Por lo tanto, Vitaros no debe ser usada en combinación con inhibidores de la PDE-5. Puesto que tanto Vitaros como los inhibidores de PDE-5 tienen efectos cardiovasculares, no se puede excluir un riesgo cardiovascular incrementado y aditivo.

Implantes de Pene, Fármacos Alfa Bloqueantes, Relajantes del Músculo Liso:

No se han llevado a cabo estudios de interacción de Vitaros en combinación con implantes de pene o relajantes del músculo liso como la papaverina ni fármacos usados para inducir erecciones como los alfa bloqueantes (p. ej. fentolamina intracavernosa, timoxamina). Cuando se utilizan en combinación existe riesgo de priapismo (erección anormalmente prolongada y dolorosa).

Simpaticomiméticos, Descongestivos, Supresores del Apetito:

No se han llevado a cabo estudios de Vitaros en combinación con simpaticomiméticos, descongestivos y supresores del apetito (agentes anorexígenos). Cuando se usan en combinación puede existir una reducción en el efecto de alprostadil (inhibición por interacción farmacológica).

Anticoagulantes, Inhibidores de la Agregación Plaquetaria:

No se han llevado a cabo estudios de interacción de Vitaros en combinación con anticoagulantes ni inhibidores de la agregación plaquetaria.

Cuando se usan en combinación puede existir un riesgo aumentado de sangrado uretral, hematuria.

Fármacos antihipertensivos y medicamentos vasoactivos:

Los pacientes tratados concomitantemente con fármacos antihipertensivos y medicamentos vasoactivos pueden mostrar un riesgo aumentado de hipotensión, especialmente en pacientes ancianos.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis recomendadas:

Vitaros se aplica de manera tópica en la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). Vitaros está disponible en la concentración de dosificación de 300 mcg de alprostadil, cada 100 mg de crema.

Vitaros debe ser usado a demanda para lograr una erección. Antes de la auto-administración cada paciente debe ser instruido por un profesional médico sobre la técnica correcta para la administración de Vitaros.

La frecuencia máxima de uso será de no más de 2 a 3 veces por semana y de sólo una vez en un periodo de 24 horas. Cada dispensador de dosis única de Vitaros es para un único uso y debe desecharse apropiadamente después de emplearlo.

El inicio del efecto es de 5 a 30 minutos después de la administración. La duración del efecto es aproximadamente 1 a 2 horas. Sin embargo, la duración real variará de paciente a paciente.

La dosis inicial debe ser recomendada por un médico. Puede considerarse una dosis inicial de 300 mcg, especialmente en pacientes con DE (disfunción eréctil) severa, que presenten comorbilidades o no hayan respondido a los inhibidores de la PDE-5.

Los pacientes deben ser instruidos sobre la técnica apropiada de administración, se les debe proporcionar información sobre posibles efectos colaterales (como mareos, desmayos) y la necesidad de evitar operar maquinaria / conducir vehículos hasta que esté consciente de su tolerancia al fármaco.

Dosis Recomendadas – Poblaciones especiales:

* **Insuficiencia Hepática:**

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia hepática. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

* **Insuficiencia Renal:**

La farmacocinética de Vitaros no ha sido estudiada formalmente en pacientes con insuficiencia renal. En estas poblaciones, debido al deficiente metabolismo, puede que la dosis que requiera sea menor.

* **Pediátricos:**

No han sido estudiados los efectos de la edad en la farmacocinética del Alprostadil tópico. Vitaros no está indicado para uso en niños ni en individuos menores de 18 años.

Método de Administración:

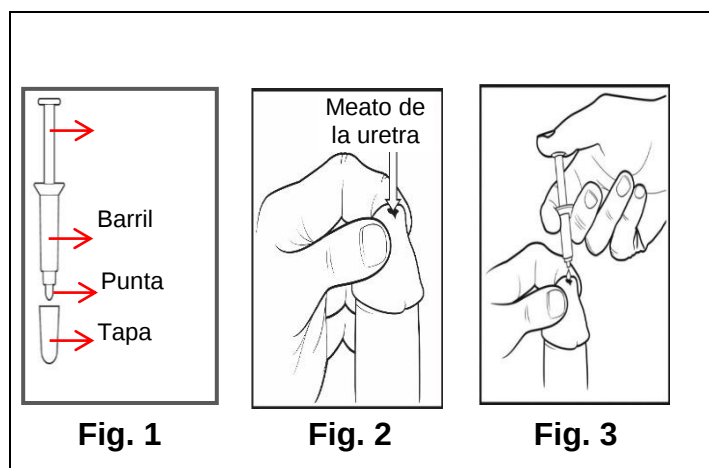
Aplicar Vitaros en la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina) dentro de los 5 a 30 minutos antes del momento esperado del coito, siguiendo las instrucciones que a continuación se mencionan:

1. Lavar sus manos antes de aplicar Vitaros. Retirar el dispensador del sobre protector rasgando completamente a lo largo del borde punteado. Retirar el dispensador del sobre. Guardar el sobre para después desechar el dispensador usado. Retirar la tapa de la punta del dispensador
2. Sujetar la punta del pene con una mano y manipular cuidadosamente para ampliar la apertura del orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). Ver la Fig. 2 (Nota, si usted no está circuncidado, primero retraer y sujetar la piel del prepucio antes de ampliar la apertura del pene).
3. Sujetar el barril del dispensador entre sus dedos y colocar la punta del mismo sobre el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina), cuidadosamente, presionar el émbolo con su pulgar hasta que toda la crema haya salido del barril del dispensador. Nota: No inserte la punta del dispensador en el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina).
4. Sujetar el pene en posición vertical durante aproximadamente 30 segundos para permitir que la crema penetre. Probablemente exista cierta cantidad de crema que no entre en la el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). El exceso de crema variará de acuerdo con el paciente y no es inusual que hasta la mitad de la dosis permanezca en el borde de la apertura. No use una segunda dosis para compensar la crema que no ingresó en el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina). Cualquier exceso de crema en el orificio de la punta del pene (meato u orificio por donde sale la orina) puede ser frotada suavemente con la punta del dedo en el orificio y la piel circundante al sitio de aplicación.
5. Recuerde, cada dispensador de Vitaros está diseñado para una sola administración.

Volver a poner la tapa en el dispensador colocarlo en el sobre abierto, doblarlo y desecharlo de acuerdo a los requisitos locales.

6. Vitaros puede irritar los ojos. Lave sus manos después de aplicar Vitaros.

Las ilustraciones proporcionadas pueden ser sustituidas por ilustraciones regionales apropiadas para la técnica de administración:



Vía de Administración: Tópica en la punta del pene

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017010987 del 18 de septiembre de 2017, conceptuado en el Acta No. 17 de 2017 numeral 3.1.6.4., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica de la Nueva Concentración
- Inclusión en las Normas Farmacológicas
- Inserto Versión Julio 2016
- Resumen de las Características del Producto Versión Julio 2016
-

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No.

17 de 2017, numeral 3.1.6.4., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica del producto de la referencia ya que no allega estudios clínicos comparativos, y lo allegado son los mismos estudios presentados inicialmente y el beneficio contra placebo como el mismo interesado lo dice es modesto.

3.1.5.5. CLOTRIMAZOL 1%, GENTAMICINA 0.1%, BETAMETASONA 0.05%

Expediente : 20136199

Radicado : 2017160920

Fecha : 03/11/2017

Interesado : Laboratorios Rety De Colombia S.A.S Retycol S.A.S

Composición: Cada 100mL contiene 0.1g de Clotrimazol, 0.1g de Gentamicina y 0.05g de Betametasona

Forma farmacéutica: Espuma En Aerosol

Indicaciones:

Dermatitis causada por gérmenes sensibles a la Gentamicina y al Clotrimazol

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de la formula, afecciones tuberculosas o virales de la piel.

Precauciones y advertencias:

No utilice otros productos para la piel sobre a la zona afectada sin consultar a su médico. Se recomienda evitar vendajes oclusivos no transpirables, ya que favorecen la absorción sistémica

Reacciones Adversas:

En una pequeña fracción de los pacientes que reciben clotrimazol en la piel, puede surgir sensación punzante, eritema. Edema, vesículas, descamación, prurito y urticaria.

El tratamiento con Gentamicina ha producido irritación transitoria que usualmente no requiere la suspensión del tratamiento.

Las siguientes reacciones locales adversas también se han reportado con el uso de corticosteroides tópicos, especialmente al usarse bajo vendajes oclusivos: Ardor, picazón, irritación, sequedad, foliculitis, hipertrichosis, erupciones acneiformes, hipopigmentación, dermatitis perioral, dermatitis alérgica de contacto, maceración de la piel, infección secundaria, atrofia cutánea, estrías y miliaria

Interacciones:

No hay estudios de interacciones con otros medicamentos hasta la fecha.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario:

Se aplica dos veces al día regionalmente.

Uso pediátrico: los niños pueden presentar más sensibilidad que los adultos a la supresión del eje hipotalámico-pituitario- suprarrenal (HPS) inducida por corticoesteroides tópicos y a los efectos de corticoides exógenos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del siguiente punto para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica

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

Composición: Cada 100mL contiene 0.1g de Clotrimazol, 0.1g de Gentamicina y 0.05g de Betametasona

Forma farmacéutica: Espuma En Aerosol

Indicaciones:

Dermatitis causada por gérmenes sensibles a la Gentamicina y al Clotrimazol

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de la fórmula, afecciones tuberculosas o virales de la piel.

Precauciones y advertencias:

No utilice otros productos para la piel sobre a la zona afectada sin consultar a su médico. Se recomienda evitar vendajes oclusivos no transpirables, ya que favorecen la absorción sistémica

Reacciones Adversas:

En una pequeña fracción de los pacientes que reciben clotrimazol en la piel, puede surgir sensación punzante, eritema. Edema, vesículas, descamación, prurito y urticaria.

El tratamiento con Gentamicina ha producido irritación transitoria que usualmente no requiere la suspensión del tratamiento.

Las siguientes reacciones locales adversas también se han reportado con el uso de corticosteroides tópicos, especialmente al usarse bajo vendajes oclusivos: Ardor, picazón, irritación, sequedad, foliculitis, hipertrichosis, erupciones acneiformes, hipopigmentación, dermatitis perioral, dermatitis alérgica de contacto, maceración de la piel, infección secundaria, atrofia cutánea, estrías y miliaria

Interacciones:

No hay estudios de interacciones con otros medicamentos hasta la fecha.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario:

Se aplica dos veces al día regionalmente.

Uso pediátrico: los niños pueden presentar más sensibilidad que los adultos a la supresión del eje hipotalámico-pituitario- suprarrenal (HPS) inducida por corticoesteroides tópicos y a los efectos de corticoides exógenos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 13.1.3.0.N40

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

3.1.5.6. VAGI-HEX®

Expediente : 20127092
Radicado : 2017063375/ 2017152838
Fecha : 20/10/2017
Interesado : Ongresso Colombia S.A.S.
Fabricante : Artesan Pharma GmbH & Co

Composición: Cada tableta vaginal contiene 10 mg de Hexetidina

Forma Farmacéutica: Tableta Vaginal

Indicaciones:

Las tabletas vaginales marca Vagi-Hex® están indicadas para el tratamiento tópico de las infecciones vaginales bacterianas y micóticas superficiales como Colonización patológica de la vagina por bacterias gram-positivas y gram-negativas, tales como Gardnerella vaginalis, hongos y trichomonas semejantes a las levaduras, además de vaginitis después de la terapia con antibióticos o esteroides.

Además está indicado para la desinfección vaginal durante tratamiento ginecológico o cirugía obstétrica (histerectomías, conización, curetaje, cerclaje), como tratamiento profiláctico antes de la cirugía vaginal y como terapia para la prevención de infecciones ascendentes en obstetricia en los casos de ruptura prematura del amnios, inicio prematuro, parto prolongado, insuficiencia cervical o cirugía de cerclaje.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes

Precauciones y Advertencias:

Si se realiza el tratamiento por un largo plazo, se puede conducir a un crecimiento excesivo de organismos no susceptibles. El tratamiento no debe ser terminado

durante el período menstrual. Cada aplicación de estas tabletas vaginales de Hexetidina debe ir precedida de cuidado y aseo íntimo.

Embarazo y lactancia:

Clasificado en la categoría: B

No hay estudios bien controlados realizados en mujeres embarazadas y lactantes. Excepto el primer trimestre, la administración sólo es posible después de la decisión del médico sobre la evaluación riesgo / beneficio.

Este medicamento no debe utilizarse durante los tres primeros meses de embarazo. No se recomienda el uso del producto durante la lactancia.

Uso en niños:

El uso y la seguridad de este producto en niños y adolescentes no han sido probados.

Reacciones Adversas:

Los efectos secundarios más comunes, que ocurren en menos del 2% de los pacientes tratados incluyen ardor, picazón y la alergia de contacto, así como náuseas, mareos y malestar estomacal.

Interacciones:

No se han descrito interacciones con otros medicamentos. Todos los supositorios vaginales y comprimidos tienen riesgo de incompatibilidad cuando se utiliza de forma concomitante con productos de látex (ej. diafragma vaginal o condones). La tableta vaginal de Hexetidina puede reducir la protección y el efecto de estos dispositivos.

Vía de Administración:

Vaginal.

La tableta se inserta en la vagina donde se funde. El Ingrediente Activo Hexetidina se distribuye en la mucosa ejerciendo su acción.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis estándar recomendada para una terapia de vaginosis bacteriana es de 2 comprimidos vaginales de 10 mg de Hexetidina por día (1 por la mañana y 1 por la tarde). En los ensayos clínicos, la duración del tratamiento fue de entre 5 y 16 días. En obstetricia, la Hexetidina puede aplicarse durante varias semanas. Sin embargo esta no debe utilizarse durante los tres primeros meses de embarazo. La terapia preoperatoria profiláctica dura 5 días y consiste en la administración dos veces al día de los comprimidos vaginales de 10 mg. La terapia con Hexetidina

también se debe continuar durante la menstruación, e incluso si los síntomas subjetivos (prurito, secreción) ya no están presentes.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la comisión revisora respuesta al Auto No. 2017010988 del 18 de septiembre de 2017 emitido con base en el concepto del Acta No. 17 de 2017 numeral 3.1.5.3., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Aprobación del Inserto allegado bajo radicado de la referencia (Folio 279 - 283)
- Aprobación de Prospecto Información para el paciente allegado bajo radicado de la referencia (Folio 284 - 289)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado no presento respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 17 de 2017, numeral 3.1.5.3., ya que la información es insuficiente para sustentar las diferentes indicaciones solicitadas, teniendo en cuenta que presenta varios estudios en los que la variable de desenlace es carga bacteriana, la cual es una variable intermedia. Adicionalmente, en el estudio prequirúrgico de histerectomía vaginal el grupo control es histórico lo que limita la validez metodológica de este. Así mismo, presenta un estudio en pacientes con vaginosis bacteriana, cuyo comparador es yodopovidona que no es tratamiento de elección en esta indicación. De los estudios se concluye que es un antiséptico bien tolerado, que puede disminuir complicaciones quirúrgicas, lo que hay que demostrar con un estudio de mayor solidez metodológica. La Sala considera que en vaginosis bacteriana debe compararse contra alguno de los tratamientos de primera línea.

3.1.5.7. TADALAFILO

Expediente : 20095152
Radicado : 2015085658 / 2017046438
Fecha : 04/04/2017
Interesado : Tecnoquimicas S.A.

Composición: Cada Tableta Orodispersable contiene 20mg de Tadalafil

Forma Farmacéutica: Tableta Orodispersable

Indicaciones: Tratamiento de la disfunción eréctil.

Contraindicaciones: Alergia al Tadalafil o cualquiera de los componentes de la fórmula. Pacientes que estén utilizando medicamentos que contengan mononitratos o dinitrato de isosorbide o parches de nitroglicerina (o cualquier forma de nitrato orgánico). Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.

Precauciones y advertencias:

No se deben utilizar en hombres con enfermedades cardíacas para los que la Actividad sexual no está aconsejada. Si se produce disminución o pérdida repentina de la visión se debe suspender el uso del medicamento. Hay un riesgo aumentado de neuropatía óptica isquémica no arterítica con su uso. Usar con precaución en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo o en pacientes con deformaciones anatómicas del pene. No se recomienda su uso con otros medicamentos indicados en la disfunción eréctil.

Se debe tener cuidado en pacientes que estén tomando bloqueadores alfa adrenérgicos, como la doxazosina, dado que una administración simultánea puede producir una hipotensión sintomática.

Riesgo potencial de pérdida súbita de la audición. Riesgo Potencial de generar disminución o pérdida repentina de la visión.

Reacciones adversas:

Los eventos adversos de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 se pueden anticipar de acuerdo a la ubicación y función de la fosfodiesterasa afectada. El evento adverso más frecuente es cefalea y enrojecimiento facial. Entre los eventos adversos cardiovasculares han sido descritos angina de pecho, hipotensión, hipertensión arterial, infarto agudo del miocardio, hipotensión ortostática,

palpitaciones, síncope y taquicardia. Entre los dermatológicos se han incluido la aparición de prurito, erupción cutánea y sudoración. Los eventos adversos relacionados con el sistema digestivo han incluido dispepsia, diarrea, boca seca, disfagia, esofagitis, reflujo gastroesofágico, gastritis, náuseas, dolor abdominal y vómito, alteraciones de la función hepática tales como aumento de los niveles séricos de la enzima γ -glutamilo transaminasa (GGT). En el sistema genitourinario se ha encontrado la aparición de erecciones súbitas y priapismo.

En el sistema musculoesquelético se han reportado mialgias, artralgias y cervicalgias. Los eventos adversos respiratorios han incluido congestión nasal, disnea, epistaxis, faringitis, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y bronquitis. En el sistema nervioso se han incluido dolor de cabeza, mareo, hipoestesia, insomnio, parestesia, somnolencia, migraña y vértigo.

Los eventos adversos oftalmológicos incluyen visión borrosa, cambios en la visión a color, conjuntivitis (incluyendo hiperemia conjuntival), dolor ocular, aumento del lagrimeo e hinchazón de los párpados. Es de resaltar la relación que se ha encontrado en estudios postcomercialización entre los inhibidores de la fosfodiesterasa 5, incluyendo al tadalafilo, y la aparición de neuropatía óptica isquémica anterior, una causa de disminución de la visión que puede producir pérdida permanente de la visión. También han sido reportados la aparición de astenia, edema facial, fatiga, dolor en una extremidad, disminución o pérdida repentina de la audición y reacciones de hipersensibilidad que han incluido el síndrome de Stevens-Johnson y la dermatitis exfoliativa. La experiencia postcomercialización ha incluido la aparición de convulsiones y amnesia global transitoria.

Interacciones:

El Tadalafilo se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4 lo que supone interacciones importantes con inhibidores o inductores enzimáticos de esta vía metabólica. A continuación se describen las interacciones más importantes.

Efectos aditivos hipotensores

Se pueden presentar efectos hipotensivos aditivos con el consumo simultáneo de alcohol, amlodipino, diltiazem, metoprolol, clonidina, doxazosina, enalapril, otros inhibidores de la fosfodiesterasa 5 y diuréticos. El uso de donantes de óxido nítrico como el dinitrato de isosorbide y el mononitrato de isosorbide están absolutamente contraindicados; al ser administrados con Tadalafilo pueden tener un efecto aditivo vasodilatatorio potencialmente fatal. En caso de ser necesario el uso de estos fármacos, se recomienda esperar 72 horas desde la última dosis de Tadalafilo.

Interacciones con CYP3A4

Aumentan los niveles de Tadalafilo por inhibición del CYP3A4 el uso simultáneo con antiácidos, Antimicóticos azólicos como ketoconazol, carbamazepina, cimetidina, ciclosporina, dasatinib, dronedarona, fluvoxamina, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósido, metronidazol, jugo de Uva, sertralina, zafirlukast, eritromicina. Disminuyen los niveles de Tadalafilo el consumo simultáneo con deferasirox, desipramina, dexametasona, fenitoína, fenobarbital, griseofulvina, rifampicina.

Vía de Administración: Oral.

Dosificación: Disfunción eréctil dosis única: La dosis inicial de Tadalafilo es de 5 mg previo a la relación sexual; puede llegar a utilizarse una dosis de hasta 20 mg dependiendo de la eficacia y la tolerancia. Se recomienda tomar la tableta con un mínimo de media hora de anticipación a la relación sexual.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017000708, emitido mediante Acta No. 19 de 2015, numeral 3.1.5.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica de la nueva forma farmacéutica.
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2015085658

CONCEPTO: Revisada la información allegada y dado que el producto de la referencia ya se encuentra incluido en normas farmacológicas y que el principio activo no se encuentra en el listado de principios activos para los cuales es exigible la presentación de estudios de bioequivalencia (BE) establecido en el anexo técnico 2 de la resolución 1124 de 2016. La Sala Especializada de Medicamentos y productos biológicos recomienda aprobar el producto de la referencia únicamente con la siguiente información farmacológica:

Indicaciones: Tratamiento de la disfunción eréctil.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al Tadalafilo o cualquiera de los componentes de la fórmula. Pacientes que estén utilizando medicamentos

que contengan mononitratos o dinitrato de isosorbide o parches de nitroglicerina (o cualquier forma de nitrato orgánico). Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.

Tadalafilo, no se debe utilizar en hombres con enfermedades cardíacas en los que la actividad sexual está desaconsejada. El médico debe considerar el riesgo cardíaco potencial de la actividad sexual en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. En los ensayos clínicos no se incluyeron los siguientes grupos de pacientes con enfermedades cardiovasculares, y por tanto el uso de tadalafilo está contraindicado en:

- Pacientes que hubieran sufrido infarto de miocardio en los 90 días previos.
- Pacientes con angina inestable o angina producida durante la actividad sexual.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca correspondiente a la clase ii o superior de la clasificación de la new york heart association (nyha) en los 6 meses anteriores.
- Pacientes con arritmias incontroladas, hipotensión (tensión arterial < 90/50 mm hg), o hipertensión no controlada.
- Pacientes que hubieran sufrido un accidente cerebrovascular en los 6 meses previos.

Tadalafilo está contraindicado en pacientes que presentan pérdida de visión en un ojo a consecuencia de una neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION), independientemente de si el episodio tuvo lugar o no coincidiendo con una exposición previa a un inhibidor de la PDE5

Precauciones y advertencias:

Antes de iniciar el tratamiento con Tadalafilo:

Antes de considerar cualquier tratamiento farmacológico es necesario realizar una historia clínica y un examen físico para diagnosticar la disfunción eréctil y determinar las potenciales causas subyacentes.

Antes de comenzar cualquier tratamiento para la disfunción eréctil, el médico debe considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, debido a que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. Tadalafilo tiene propiedades vasodilatadoras, lo que produce una disminución ligera y transitoria de la presión sanguínea que potencia el efecto hipotensor de los nitratos.

Antes de comenzar el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata con tadalafil, los pacientes deben ser examinados para descartar la presencia de un carcinoma de próstata y evaluados cuidadosamente en cuanto a enfermedades cardiovasculares.

La evaluación de la disfunción eréctil debe incluir la determinación de las potenciales causas subyacentes y la identificación del tratamiento apropiado tras una adecuada evaluación médica. Se desconoce si Tadalafilo es efectivo en pacientes sometidos a cirugía pélvica o prostatectomía radical sin preservación de fascículos neurovasculares.

Cardiovascular

Tanto durante los ensayos clínicos como después de la comercialización, se notificaron acontecimientos cardiovasculares graves, que incluyeron infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, angina de pecho inestable, arritmia ventricular, accidente cerebrovascular, ataques isquémicos transitorios, dolor torácico, palpitaciones y taquicardia.

La mayoría de los pacientes en los que estos acontecimientos se notificaron tenían antecedentes de factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no es posible determinar definitivamente si estos acontecimientos están relacionados directamente con estos factores de riesgo, con Tadalafilo, con la actividad sexual o si se deben a una combinación de estos u otros factores.

En pacientes que estén en tratamiento concomitante con medicamentos antihipertensivos, tadalafil puede inducir a una disminución de la presión sanguínea. Cuando se inicia una pauta de administración diaria de tadalafil, deberá valorarse adecuadamente desde el punto de vista clínico la posibilidad de realizar un ajuste de dosis de la medicación antihipertensiva.

En pacientes que están tomando alfa (1) bloqueantes, la administración concomitante de Tadalafilo puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. No se recomienda la combinación de tadalafil y doxazosina.

Visión

Se han notificado alteraciones visuales y casos de NAION en relación con la utilización de Tadalafilo y otros inhibidores de la PDE5. Se debe informar al paciente de que en caso de presentar una alteración visual súbita debe

interrumpir el tratamiento con Tadalafilo y consultar con un médico inmediatamente.

Insuficiencia renal

Debido al aumento en la exposición a tadalafil (AUC), a la limitada experiencia clínica y a la imposibilidad para influir sobre el aclaramiento renal mediante diálisis, no se recomienda el régimen de administración diaria de tadalafilo en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

Existen datos clínicos limitados sobre la seguridad de administrar dosis únicas de Tadalafilo a pacientes con insuficiencia hepática grave (clasificación Child-Pugh grado C). En caso de prescribirse Tadalafilo en este grupo de pacientes el médico debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo para el paciente.

Pérdida Súbita de la audición

En caso de disminución o pérdida repentina de la audición, se debe aconsejar a los pacientes a dejar de tomar inhibidores de la PDE5, incluido Tadalafilo y buscar pronta atención médica.

Estos eventos, que pueden estar acompañados de tinnitus y mareos, se han reportado en asociación temporal con la ingesta de inhibidores de la PDE5, incluido Tadalafilo. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con el uso de inhibidores de la PDE5 o con otros factores.

Priapismo y deformación anatómica del pene

Se debe advertir a los pacientes que si experimentan erecciones de cuatro horas de duración o más, deben acudir inmediatamente al médico. Si el priapismo no se trata inmediatamente, puede provocar daño en el tejido del pene y una pérdida permanente de la potencia.

Tadalafilo se debe utilizar con precaución en pacientes con deformaciones anatómicas del pené (tales como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie) o en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo (tales como anemia falciforme, mieloma múltiple o leucemia).

Alcohol

Se debe advertir a los pacientes que tanto el alcohol, como Tadalafilo, un inhibidor de la PDE5, actúan como vasodilatadores leves. Cuando se toman los vasodilatadores leves en combinación, el efecto de reducción de la tensión arterial de cada compuesto individualmente puede verse aumentado. Por lo tanto, los médicos deben informar a los pacientes que el consumo considerable de alcohol (por ejemplo, 5 unidades o más) en combinación con tadalafilo puede aumentar el potencial para los signos y síntomas ortostáticos, incluyendo aumento de la frecuencia cardíaca, disminución de la tensión arterial de pie, mareos y dolor de cabeza.

Uso con inhibidores del CYP3A4

Debe tenerse precaución cuando se prescriba Tadalafilo® a pacientes que estén utilizando inhibidores potentes del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, y eritromicina) ya que se ha observado que su administración simultánea aumenta la exposición a tadalafilo (área bajo la curva – ABC).

Tadalafilo y otros tratamientos para la disfunción eréctil

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la asociación de Tadalafilo con otros inhibidores de la PDE5 u otros tratamientos para la disfunción eréctil. Los pacientes han de ser informados de que no deben tomar Tadalafilo en dichas combinaciones.

Lactosa

Tadalafilo contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

El uso de Tadalafilo no está indicado en mujeres.

Embarazo

Los datos relativos al uso de tadalafilo en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Tadalafilo durante el embarazo.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que tadalafilo se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Tadalafilo no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Se observaron efectos en perros que podrían indicar un trastorno en la fertilidad. Dos ensayos clínicos posteriores sugieren que este efecto es improbable en humanos, aunque se observó una disminución de la concentración del esperma en algunos hombres.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Tadalafilo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante. Aunque en ensayos clínicos la frecuencia de la notificación de mareo fue similar en los dos brazos de tratamiento, tadalafilo y placebo, los pacientes deben tener en cuenta cómo reaccionan a Tadalafilo, antes de conducir o utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

Los eventos adversos de los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 se pueden anticipar de acuerdo a la ubicación y función de la fosfodiesterasa afectada. El evento adverso más frecuente es cefalea y enrojecimiento facial. Entre los eventos adversos cardiovasculares han sido descritos angina de pecho, hipotensión, hipertensión arterial, infarto agudo del miocardio, hipotensión ortostática, palpitaciones, síncope y taquicardia. Entre los dermatológicos se han incluido la aparición de prurito, erupción cutánea y sudoración. Los eventos adversos relacionados con el sistema digestivo han incluido dispepsia, diarrea, boca seca, disfagia, esofagitis, reflujo gastroesofágico, gastritis, náuseas, dolor abdominal y vómito, alteraciones de la función hepática tales como aumento de los niveles séricos de la enzima γ -glutamilo transpeptidasa (GGT). En el sistema genitourinario se ha encontrado la aparición de erecciones súbitas y priapismo.

En el sistema musculoesquelético se han reportado mialgias, artralgias y cervicalgias. Los eventos adversos respiratorios han incluido congestión nasal, disnea, epistaxis, faringitis, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y bronquitis. En el sistema nervioso se han incluido dolor de cabeza, mareo, hipoestesia, insomnio, parestesia, somnolencia, migraña y vértigo.

Los eventos adversos oftalmológicos incluyen visión borrosa, cambios en la visión a color, conjuntivitis (incluyendo hiperemia conjuntival), dolor ocular, aumento del lagrimeo e hinchazón de los párpados. Es de resaltar la relación

que se ha encontrado en estudios postcomercialización entre los inhibidores de la fosfodiesterasa 5, incluyendo al tadalafilo, y la aparición de neuropatía óptica isquémica anterior, una causa de disminución de la visión que puede producir pérdida permanente de la visión. También han sido reportados la aparición de astenia, edema facial, fatiga, dolor en una extremidad, disminución o pérdida repentina de la audición y reacciones de hipersensibilidad que han incluido el síndrome de stevens-johnson y la dermatitis exfoliativa. La experiencia postcomercialización ha incluido la aparición de convulsiones y amnesia global transitoria.

Interacciones:

El Tadalafilo se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4 lo que supone interacciones importantes con inhibidores o inductores enzimáticos de esta vía metabólica. A continuación se describen las interacciones más importantes.

Efectos aditivos hipotensores

Se pueden presentar efectos hipotensivos aditivos con el consumo simultáneo de alcohol, amlodipino, diltiazem, metoprolol, clonidina, doxazosina, enalapril, otros inhibidores de la fosfodiesterasa 5 y diuréticos. El uso de donantes de óxido nítrico como el dinitrato de isosorbide y el mononitrato de isosorbide están absolutamente contraindicados; al ser administrados con Tadalafilo pueden tener un efecto aditivo vasodilatatorio potencialmente fatal. En caso de ser necesario el uso de estos fármacos, se recomienda esperar 72 horas desde la última dosis de Tadalafilo.

Interacciones con CYP3A4

Aumentan los niveles de Tadalafilo por inhibición del CYP3A4 el uso simultáneo con antiácidos, Antimicóticos azólicos como ketoconazol, carbamazepina, cimetidina, ciclosporina, dasatinib, dronedarona, fluvoxamina, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósido, metronidazol, jugo de Uva, sertralina, zafirlukast, eritromicina. Disminuyen los niveles de Tadalafilo el consumo simultáneo con deferasirox, desipramina, dexametasona, fenitoína, fenobarbital, griseofulvina, rifampicina.

Inhibidor de la 5-alfa-reductasa (usado para tratar la hiperplasia prostática benigna como finasterida): se debe tener cuidado cuando se administre de forma concomitante con tadalafilo ya que no se ha llevado a cabo un estudio formal de interacción farmacológica para evaluar los estos efectos.

Teofilina: puede aumentar el ritmo cardiaco.

Etinilestradiol y terbutalina: tadalafilo puede generar un aumento de las concentraciones de estos fármacos en sangre.

Vía de Administración: Oral.

Dosificación:

Hombres adultos mayores de 18 años:

Disfunción eréctil: En general, la dosis recomendada es de 10 mg tomados antes de la actividad sexual prevista, con o sin alimentos.

En aquellos pacientes en los que Tadalafilo 10 mg no produzca el efecto adecuado, se puede probar con la dosis de 20 mg. Puede tomarse desde al menos 30 minutos antes de la actividad sexual. La frecuencia máxima de dosificación es de un comprimido una vez al día. Tadalafilo 20 mg se utilizarán antes de la actividad sexual prevista y no se recomienda su uso diario continuo. Teniendo en cuenta el concepto emitido en Acta No. 27 de 2015, numeral 3.1.5.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto radicado bajo el número de la referencia.

3.1.6. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. BENZNIDAZOL COMPRIMIDOS BIRANURADOS 50mg

Expediente : 20136068
Radicado : 2017159818
Fecha : 02/11/2017
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada comprimido biranurado contiene 50 mg de benznidazol

Forma farmacéutica: Comprimidos biranurados

Indicaciones: Tratamiento de la enfermedad de Chagas-Mazza (Trypanosomiasis Americana) producida por la infección del Trypanosoma Cruzi.

Prevención en caso de reactivación de una infección por Trypanosoma cruzi en pacientes transplantados o con inmunosupresión.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo y/o sus excipientes. A los pacientes con insuficiencia hepática, renal o discrasias sanguíneas sólo se les deberá administrar el medicamento bajo estricta supervisión médica. Durante todo el tratamiento se vigilará el recuento sanguíneo, atendiendo especialmente a los leucocitos y se recomendará a los pacientes que se abstengan de ingerir alcohol.

Precauciones y advertencias: La dosis recomendada de Benznidazol es de 5 mg/kg/día durante 60 días independientemente del estadio de enfermedad.

No existen datos de ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal o la función hepática, obesidad, embarazo o lactancia. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) recomienda que el Benznidazol no se administre en estos pacientes.

Se requiere monitoreo del hemograma basal, a la semana y a la segunda semana, al mes y al finalizar el tratamiento, con el objetivo de monitorear, los parámetros hematológicos como laboratorio de seguridad.

Se han observado manifestaciones hematológicas graves de depresión medular, como leucopenia o anemia que son reversibles, normalizándose con la suspensión del tratamiento.

El tratamiento con Benznidazol puede provocar reacciones dérmicas completas como pápulas, máculas pruriginosas y dermatitis alérgica.

En caso de lesiones cutáneas que presenten síntomas acompañantes de compromiso sistémico, fiebre y/o púrpura, es necesaria la interrupción temporal de la medicación. En la mayoría de los casos las reacciones cutáneas no reaparecen si el tratamiento se reinicia en forma progresiva.

En caso de polineuritis periférica es necesario suspender el tratamiento.

Entre los efectos adversos neurológicos la neuropatía periférica es un efecto adverso común relacionado con Benznidazol. La depresión de la medula ósea requiere monitoreo de parámetros hematológicos como laboratorio de seguridad ya que puede presentarse como anemia, leucopenia o neutropenia.

El medicamento contiene lactosa. No deben tomar este medicamento los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa.

Reacciones Adversas:

Piel y faneras: Erupciones cutáneas pueden aparecer más frecuentemente durante las primeras dos semanas de tratamiento, por lo general son benignas. Si son graves y van acompañadas de adenopatías, fiebre y púrpura el tratamiento debe ser suspendido. El efecto adverso más frecuente a largo plazo en un estudio clínico de 131 pacientes con Enfermedad de Chagas- Mazza crónico tratados con Benznidazol 5 mg/kg/día durante 30 días es la Dermatitis Alérgica.

Sistema digestivo: Náuseas y trastornos gastrointestinales pueden aparecer en la primera semana de tratamiento y suelen desaparecer en forma espontánea, a los pocos días sin necesidad de suspensión.

Sistema hematológicos: Se han observado manifestaciones hematólogicas (leucopenia y trombocitopenia), que se normalizan al interrumpirse el tratamiento. La agranulocitosis es rara.

Sistema Nervioso: Parestesias o los síntomas de polineuritis periférica son efectos relacionados con la dosis que, cuando aparecen, obligan a suspender inmediatamente el tratamiento. Cefaleas, vértigo y fatiga se presentan muy raramente.

Se han observado manifestaciones hematológicas (leucopenia y trombocitopenia), que se normalizan al interrumpirse la terapéutica.

Interacciones:

Farmacología General

El Benznidazol es un derivado de la clase de los Nitroimidazoles destinado al tratamiento de la Tripanosomiasis Americana.

El Benznidazol (N-Benzil 2 Nitro 1-Imidazolacetamida) es obtenido por síntesis química, cuya fórmula molecular empírica es $C_{12}H_{12}N_4O_3$ y peso molecular de 260,25. Su estructura molecular desarrollada es la siguiente:

Farmacodinamia

El Benznidazol es un derivado de del N-benzyl 2-nitroimidazol. Tiene una acción antiprotozoaria (anti-Trypanosoma cruzi) aumentando la producción de intermediarios que modifican macromoléculas. El blanco sería el quinetooplasto (mitocondria gigante). Todos estos procesos genotóxicos que dañan el ADN, conducirían a la destrucción de los parásitos intracelulares.

En los cultivos de tejidos, la actividad parasiticida del Benznidazol contra parásitos intracelulares y circulantes se sitúa en un rango entre 60%-90% siendo la respuesta terapéutica variable a las distintas cepas de *Trypanosoma cruzi*.

Farmacocinética

Absorción: El Benznidazol es altamente lipofílico y fácilmente absorbido.

Distribución: El tiempo en que el Benznidazol alcanza su concentración plasmática pico es de 3-4 horas en voluntarios sanos después de una administración única de un Comprimido de 50 mg. El pico medio plasmático es de 2,54 mcg/mL. La biodisponibilidad de un Comprimido de 50 mg de Benznidazol es del 92%. La unión a proteínas es del 44 %.

Metabolismo: El Benznidazol es extensamente metabolizado.

Eliminación: Solo un 5% de la dosis es excretada inmodificada en orina. La vida media de eliminación es de 10,5 a 13,6 horas.

Farmacología Preclínica

Fertilidad, Mutagenicidad, Carcinogenicidad

Ensayos clínicos de carcinogénesis en ratones administrando 8 mg/kg de Benznidazol por peso corporal durante 60 días han demostrado incremento de la frecuencia de linfomas.

Un estudio con una muestra pequeña evaluando el efecto citogenético de Benznidazol en 14 pacientes en el rango de 11 meses a 11 años de edad con Enfermedad de Chagas ha demostrado un incremento al doble de las aberraciones cromosómicas.

El Benznidazol ha demostrado ser mutagénico para *Klebsiella pneumoniae* y *Salmonella typhimurium*.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Pacientes Adultos: 5-7 mg/kg por vía oral en dos tomas fraccionadas separadas, administradas a diario durante 60 días.

Pacientes Niños (hasta 12 años): 5-10 mg/kg por vía oral en dos tomas fraccionadas separadas, administradas a diario durante 60 días.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Inserto allegado mediante Radicado 2017159818
- Información Para Prescribir allegada mediante Radicado 2017159818

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

Composición: Cada comprimido biranurado contiene 50 mg de benznidazol

Forma farmacéutica: Comprimidos biranurados

Indicaciones: Tratamiento de la enfermedad de Chagas-Mazza (Trypanosomiasis Americana) producida por la infección del Trypanosoma Cruzi.

Prevención en caso de reactivación de una infección por Trypanosoma cruzi en pacientes transplantados o con inmunosupresión.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo y/o sus excipientes. A los pacientes con insuficiencia hepática, renal o discrasias sanguíneas sólo se les deberá administrar el medicamento bajo estricta supervisión médica. Durante todo el tratamiento se vigilará el recuento sanguíneo, atendiendo especialmente a los leucocitos y se recomendará a los pacientes que se abstengan de ingerir alcohol.

Precauciones y advertencias: La dosis recomendada de Benznidazol es de 5 mg/k/día durante 60 días independientemente del estadio de enfermedad.

No existen datos de ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal o la función hepática, obesidad, embarazo o lactancia. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) recomienda que el Benznidazol no se administre en estos pacientes.

Se requiere monitoreo del hemograma basal, a la semana y a la segunda semana, al mes y al finalizar el tratamiento, con el objetivo de monitorear, los parámetros hematológicos como laboratorio de seguridad.

Se han observado manifestaciones hematológicas graves de depresión medular, como leucopenia o anemia que son reversibles, normalizándose con la suspensión del tratamiento.

El tratamiento con Benznidazol puede provocar reacciones dérmicas completas como pápulas, máculas pruriginosas y dermatitis alérgica.

En caso de lesiones cutáneas que presenten síntomas acompañantes de compromiso sistémico, fiebre y/o púrpura, es necesaria la interrupción temporal de la medicación. En la mayoría de los casos las reacciones cutáneas no reaparecen si el tratamiento se reinicia en forma progresiva.

En caso de polineuritis periférica es necesario suspender el tratamiento.

Entre los efectos adversos neurológicos la neuropatía periférica es un efecto adverso común relacionado con Benznidazol. La depresión de la médula ósea requiere monitoreo de parámetros hematológicos como laboratorio de seguridad ya que puede presentarse como anemia, leucopenia o neutropenia.

El medicamento contiene lactosa. No deben tomar este medicamento los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa.

Reacciones Adversas:

Piel y faneras: Erupciones cutáneas pueden aparecer más frecuentemente durante las primeras dos semanas de tratamiento, por lo general son benignas. Si son graves y van acompañadas de adenopatías, fiebre y púrpura el tratamiento debe ser suspendido. El efecto adverso más frecuente a largo plazo en un estudio clínico de 131 pacientes con Enfermedad de Chagas- Mazza crónico tratados con Benznidazol 5 mg/kg/día durante 30 días es la Dermatitis Alérgica.

Sistema digestivo: Náuseas y trastornos gastrointestinales pueden aparecer en la primera semana de tratamiento y suelen desaparecer en forma espontánea, a los pocos días sin necesidad de suspensión.

Sistema hematológicos: Se han observado manifestaciones hematólogicas (leucopenia y trombocitopenia), que se normalizan al interrumpirse el tratamiento. La agranulocitosis es rara.

Sistema Nervioso: Parestesias o los síntomas de polineuritis periférica son efectos relacionados con la dosis que, cuando aparecen, obligan a suspender inmediatamente el tratamiento. Cefaleas, vértigo y fatiga se presentan muy raramente.

Se han observado manifestaciones hematológicas (leucopenia y trombocitopenia), que se normalizan al interrumpirse la terapéutica.

Interacciones:

Farmacología General

El Benznidazol es un derivado de la clase de los Nitroimidazoles destinado al tratamiento de la Tripanosomiasis Americana.

El Benznidazol (N-Benzil 2 Nitro 1-Imidazolacetamida) es obtenido por síntesis química, cuya fórmula molecular empírica es $C_{12}H_{12}N_4O_3$ y peso molecular de 260,25. Su estructura molecular desarrollada es la siguiente:

Farmacodinamia

El Benznidazol es un derivado de del N-benzyl 2-nitroimidazol. Tiene una acción antiprotozoaria (anti-Trypanosoma cruzi) aumentando la producción de intermediarios que modifican macromoléculas. El blanco sería el quinetoplasto (mitocondria gigante). Todos estos procesos genotóxicos que dañan el ADN, conducirían a la destrucción de los parásitos intracelulares.

En los cultivos de tejidos, la actividad parasitocida del Benznidazol contra parásitos intracelulares y circulantes se sitúa en un rango entre 60%-90% siendo la respuesta terapéutica variable a las distintas cepas de Trypanosoma cruzi.

Farmacocinética

Absorción: El Benznidazol es altamente lipofílico y fácilmente absorbido.

Distribución: El tiempo en que el Benznidazol alcanza su concentración plasmática pico es de 3-4 horas en voluntarios sanos después de una administración única de un Comprimido de 50 mg. El pico medio plasmático es de 2,54 mcg/mL. La biodisponibilidad de un Comprimido de 50 mg de Benznidazol es del 92%. La unión a proteínas es del 44 %.

Metabolismo: El Benznidazol es extensamente metabolizado.

Eliminación: Solo un 5% de la dosis es excretada inmodificada en orina. La vida media de eliminación es de 10,5 a 13,6 horas.

Farmacología Preclínica

Fertilidad, Mutagenicidad, Carcinogenicidad

Ensayos clínicos de carcinogénesis en ratones administrando 8 mg/kg de Benznidazol por peso corporal durante 60 días han demostrado incremento de la frecuencia de linfomas.

Un estudio con una muestra pequeña evaluando el efecto citogenético de Benznidazol en 14 pacientes en el rango de 11 meses a 11 años de edad con Enfermedad de Chagas ha demostrado un incremento al doble de las aberraciones cromosómicas.

El Benznidazol ha demostrado ser mutagénico para *Klebsiella pneumoniae* y *Salmonella typhimurium*.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Pacientes Adultos: 5-7 mg/kg por vía oral en dos tomas fraccionadas separadas, administradas a diario durante 60 días.

Pacientes Niños (hasta 12 años): 5-10 mg/kg por vía oral en dos tomas fraccionadas separadas, administradas a diario durante 60 días.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 4.2.6.0.N10

La Sala considera que el interesado debe cambiar la expresión reacción dermatológica completa por reacción dermatológica compleja en el inserto, información para prescribir y anexos.

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

3.1.6.2. LOVIR R

Expediente : 20120811

Radicado : 2016182011 / 2017075488

Fecha : 30/05/2017

Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 400 mg de lopinavir + 100 mg de ritonavir

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Idealmente, la selección de un régimen de terapia antirretroviral debe ser individualizado, de acuerdo a las necesidades de cada paciente, teniendo en cuenta factores como tolerabilidad, régimen de dosificación diaria y cantidad de

tabletas a tomar, interacción con otros medicamentos, resistencia primaria a fármacos, comorbilidades asociadas, perspectiva futura de embarazo, y otros factores tales como la conservación de los medicamentos y su costo.

Los inhibidores de proteasa potenciados, como la combinación lopinavir/ritonavir, en combinación con otros antirretrovirales, usualmente dos inhibidores nucleótidos de la transcriptasa reversa, están indicados para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos, adolescentes y niños, tanto en pacientes naïve como en pacientes con exposición previa a otros antirretrovirales.

En pacientes adultos naïve ,lopinavir/ritonavir (q.d o b.i.d) en conjunción con tenofovir fumarato y emtricitabina o lamivudina es un tratamiento alternativo, así como en combinación con abacavir y lamivudina o emtricitabina (esta última combinación solo en pacientes con HLA-B5701 negativo) .

En pacientes pediátricos ≥ 14 días de vida postnatal, y menores de 3 años de edad, es tratamiento preferido de primera línea , independientemente del estado de exposición a los inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa inversa Lopinavir/ritonavir puede ser utilizado alternativamente, diario o dos veces al día como monoterapia en pacientes con intolerancia a los ITIAN, o resistencia a TARGA (1), o ante documentada frecuente interrupción de esta terapia , y aun como terapia de mantenimiento , siempre y cuando no exista historia de falla virológica con inhibidores de proteasa, la carga viral haya permanecido al menos durante seis meses en nivel indetectable (<50 copias/mm³) , y no tengan infección crónica con virus de hepatitis B.

Contraindicaciones:

Dado que lopinavir/ritonavir es un inhibidor de la CYP3A, no debe ser coadministrado con fármacos que dependan de esta vía enzimática para su eliminación, por el riesgo de incremento de sus niveles plasmáticos a niveles potencialmente nocivos y aun letales. Así mismo, está contraindicada su utilización con otros inhibidores de proteasa, por la potencial reducción en las concentraciones de lopinavir a niveles que comprometan su efectividad virológica, y conlleven aún resistencia directa y cruzada.

Lopinavir/ritonavir esta asi mismo contraindicado en pacientes con hipersensibilidad demostrada (particularmente del tipo Stevens-Johnson o eritema multiforme) a sus componentes, y en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Tabla 1. Medicamentos contraindicados en coadministración con lopinavir/ritonavir

Clase	Producto	Efecto
Antagonistas de receptores alfa-1 adrenérgicos	Alfluzosina	Riesgo de hipotensión
Antiarrítmicos	Amiodarona	Riesgo de arritmias u otros EA serios
Antibióticos	Ácido fusídico	Incremento en niveles plasmáticos del antibiótico
Antihistamínicos	Astemizol, terfenadina	Riesgo de arritmias
Antipsicóticos/neurolépticos	Pimozida	Riesgo de eventos adversos hematológicos serios
	Quetiapina	Riesgo de coma
Alcaloides ergotamínicos	Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Riesgo de vasoespasmos e isquemia en extremidades y otros tejidos
Procinéticos Gastrointestinales	Cisaprida	Riesgo de arritmias
Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa	Lovastatina, Simvastatina	Riesgo de miopatía/rabdomiólisis
Inhibidores de la fosfodiesterasa	Avanafil	Aumento 13 veces de su ABC
	Sildenafil	Riesgo de hipotensión, síncope, anomalías visuales y erección prolongada
	Vardenafil	Incremento en niveles plasmáticos
Hipnótico-sedantes	Midazolamoral, triazolam	Riesgo de sedación extrema y aún depresión respiratoria
Productos herbales	St. John's Wort	Reducción de las concentraciones plasmáticas de lopinavir/ritonavir

Precauciones y advertencias:

Con la administración de lopinavir/ritonavir se ha observado la aparición de pancreatitis, incluyendo la asociada a elevaciones marcadas de los triglicéridos como factor de riesgo, que por se está ya incrementado en pacientes con VIH avanzado. Así, síntomas como náuseas, vómitos, dolor abdominal o normalidades en los parámetros de laboratorio (lipasa, amilasa), deben llevar a considerar como diagnóstico pancreatitis y evaluar la suspensión del tratamiento con lopinavir/ritonavir.

En pacientes con hepatitis B o C concomitante, o elevación preexistente de las transaminasas, se incrementa el riesgo de descompensación hepática con lopinavir/ritonavir, presentándose reportes de disfunción hepática, incluso fatal, en especial en pacientes con VIH avanzado, polimedicados y en el contexto de hepatitis crónica o cirrosis, así como con evidencia de elevación de las transaminasas, con o sin elevación de la bilirrubina.

Por lo tanto, se debe realizar monitoreo de laboratorio de función hepática antes de iniciar la terapia y durante el tratamiento con lopinavir/ritonavir.

También se han reportado, en estudios posmercado, anormalidades de la conducción cardíaca con lopinavir/ritonavir, con prolongación del intervalo QT y torsión de punta.

Por lo tanto, lopinavir/ritonavir no debe ser administrado en pacientes con anormalidades congénitas del intervalo QT o condiciones (como hipokalemia) o medicaciones que propicien su prolongación.

Lopinavir/ritonavir debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad estructural cardíaca, anormalidades de la conducción, enfermedad isquémica o cardiomiopatías, así como en coadministración con bloqueadores de los canales de calcio, beta bloqueadores, digoxina y atazanavir, dado que se ha reportado prolongación del intervalo PR en algunos pacientes, incluso reportes aislados de bloqueo aurículo ventricular de segundo y tercer grado.

En estudios posmercado, se han observado casos de diabetes mellitus de novo, exacerbación de diabetes preexistente, hiperglicemia, e incluso cetoacidosis, en pacientes con VIH recibiendo inhibidores de la proteasa, requiriendo aun iniciación o ajuste de insulina o agentes hipoglicemiantes orales, por lo cual es recomendable el monitoreo de parámetros glicémicos durante el tratamiento con lopinavir/ritonavir.

En asociación con la terapia antirretroviral, se ha reportado el síndrome de reconstitución inmune, desarrollando una respuesta inflamatoria a infecciones

oportunistas residuales o indolentes (p.e Mycobacterium avium, citomegalovirus, neumonía por Pneumocystis jirovecii, o tuberculosis), con condiciones clínicamente serias que ameriten tratamiento, y que en general se desarrollan en las primeras semanas a meses de terapia, así como, de manera más variable, desórdenes autoinmunes como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barré.

El tratamiento con lopinavir/ritonavir ha resultado en incremento en las concentraciones séricas de colesterol total y triglicéridos, razón por la cual se recomienda el monitoreo paraclínico de los parámetros lipídicos antes y durante la terapia, así como un manejo apropiado de las dislipidemias de estar presentes, teniendo en cuenta las interacciones con los fármacos inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

En pacientes con hemofilia A y B y VIH tratados con inhibidores de la proteasa, se ha reportado incremento del riesgo de sangrado, hematomas de piel espontáneos y aun hemartrosis, si bien una relación causal directa no ha sido establecida.

Dado que el clearance renal de lopinavir/ritonavir es insignificante, no se espera un incremento de sus concentraciones en pacientes con insuficiencia renal.

En pacientes con leve a moderada alteración de la función hepática, se ha observado un incremento en aproximadamente 30 % de la exposición a lopinavir, que sin embargo no se espera sea de relevancia clínica. Sin embargo, dado que lopinavir/ritonavir es principalmente metabolizado en el hígado, se debe tener precaución.

Embarazo y lactancia:

Es importante tener en cuenta el tratamiento antirretroviral en pacientes gestantes con VIH, para reducir consecuentemente el riesgo de transmisión vertical al feto, considerando tanto los estudios preclínicos en animales como los estudios observacionales desde la experiencia clínica.

Los datos disponibles en la vigilancia posmercado, desde la base de Registro de Antirretrovirales en el Embarazo, teniendo como base la información en 1000 pacientes expuestas a lopinavir/ritonavir, no han mostrado diferencia en el riesgo de defectos de nacimiento en comparación con el riesgo general de 2.7% en la población de referencia, por lo cual en términos clínicos el riesgo de malformaciones en humanos se considera improbable.

Al decidir la iniciación de tratamiento con lopinavir/ritonavir en el embarazo, se debe considerar la apropiada dosis, y en particular, que la dosificación *cuando die* no está recomendada.

Con respecto a la lactancia, los estudios en animales han revelado que lopinavir se excreta en la leche; debe ser seguida la regla general de no recomendar la lactancia en madres con VIH por el riesgo de transmisión de la infección.

Reacciones adversas:

Desde estudios fase II y IV, en más de 2600 pacientes, en variados regímenes de tratamiento con lopinavir/ritonavir, algunos incluyendo ITIAN y ITINN, los eventos adversos más reportados fueron diarrea, náuseas y vómito, especialmente al inicio del tratamiento, así como posible redistribución grasa y anormalidades de los lípidos, tales como hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, que pueden presentarse en fases más avanzadas del tratamiento. Los eventos adversos reportados llevaron a la discontinuación en alrededor de 7 % de los sujetos en los distintos ensayos.

La incidencia de diarrea, en estudios evaluados a las 48 y a las 96 semanas, fue significativamente mayor en la dosificación una vez al día de lopinavir/ritonavir (16 %) en comparación con el esquema de dos veces al día (5 %) ($p < 0.05$).

A continuación se resumen los eventos adversos, de carácter al menos moderado a severo, reportados tanto en los estudios clínicos con lopinavir/ritonavir, como desde los estudios posmercado, y teniendo en cuenta los clasificados como muy comunes ($>1/10$), y comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y de incidencia desconocida (no estimado desde los datos disponibles)(4), con su respectiva frecuencia relativa reportada (que no representa el riesgo de la presentación del evento):

Tabla 2. Eventos adversos reportados para lopinavir/ritonavir (3,4)

Sistema	Evento adverso reportado	Clasificación ⁽⁴⁾	Frecuencia relativa ⁽³⁾
	Diarrea	Muy común	19.5%
	Nausea	Muy común	10.3%

Gastrointestinal	Dolor abdominal (epigástrico e hipogástrico)	Común	6.1%
	Pancreatitis	Común	1.7%
	Gastroenteritis y colitis	Común	2.5%
	Distensión abdominal	Común	1.3%
	Reflujo gastrointestinal	Común	1.5%
	Dispepsia	Común	2.0%
Infecciones	Infecciones del tracto respiratorio superior	Muy común	13.9%
	Infecciones de piel (celulitis, foliculitis, forúnculos)	Común	3.3 %
	Infecciones del tracto respiratorio inferior	Común	7.7%
Sistema hematopoyético y linfático	Anemia	Común	2.1%
	Leucopenia o neutropenia	Común	1
	Linfadenopatía	Común	1.3%

Sistema Inmunológico	Hipersensibilidad (urticaria y angioedema)	Común	2.7%
	Síndrome de reactivación inmune	Poco común	0.1%
Desordenes metabólicos y nutricionales	Desordenes de la glicemia (incluyendo diabetes mellitus)	Común	1.1%
	Hipertrigliceridemia	Común	6.2%
	Hipercolesterolemia	Común	7.4%
	Disminución de peso	Común	2.3%
	Disminución del apetito	Común	2.0%
Sistema Nervioso Central	Cefalea (Incluida migraña)	Común	6.3%
	Neuropatía periférica (incluyendo)	Común	2.0%
	Mareo	Común	1.7%
	Insomnio	Común	3.8%
	Hipertensión	Poco común	1.8%

Sistema Cardiovascular	Trombosis venosa profunda	Poco común	0.7%
Desordenes hepatobiliares	Hepatitis (incluyendo aumento de enzimas hepáticas)	Común	3.5%
	Esteatosis hepática	Poco común	0.1%
Piel	Rash (incluyendo Maculopapular, dermatitis, eczema, prurito)	Común	3.8%
	Sudores nocturnos	Común	1.6%
	Lipodistrofia (incluyendo emaciación facial)	Síndato	2.2%
Sistema musculoesquelético y tejido conectivo	Mialgias	Común	1.8%
	Dolor musculoesquelético (incluyendo artralgia y dolor lumbar)	Común	6.4%
	Debilidad muscular	Común	1.3%

Sistemagenitourinario	Disminución dela depuración de creatinina	Pococomún	1.2%
	Nefritis	Pococomún	0.1%
Sistemareproductivo	Disfuncióneréctil	Común	1.7%
	Desordenes menstruales	Común	1.7%
General	Fatiga(incluida astenia)	Común	7.6%
Psiquiátricos	Ansiedad	Común	3.9%

Interacciones:

Las interacciones de lopinavir/ritonavir son significativas en términos de su cantidad y magnitud, pudiendo resultar en reacciones adversas, aun potencialmente fatales, y en pérdida de la eficacia terapéutica y emergencia de resistencia(1), por lo cual se recomienda evaluación cuidadosa antes de iniciar el tratamiento y en la coadministración de otros medicamentos.

Es importante señalar que los estudios no demuestran una interacción clínicamente significativa entre lopinavir/ritonavir y desipramina, pitavastatina, pravastatina, estavudina, lamivudina, omeprazol, raltegravir o ranitidina, así como no se espera interacción con dapsona, trimetopim/sulfametoxazol, azitromicina, eritromicina o fluconazol.

Tabla 3. Interacciones medicamentosas de lopinavir/ritonavir

Clase	Medicamento	Efecto farmacológico	Observaciones clínicas
Inhibidores de Proteasa	Fosamprenavir/ ritonavir	↓amprenavir ↓lopinavir	Incremento en tasas de eventos adversos, dosis seguras y eficaces no establecidas en esta coadministración
	Indinavir	↑indinavir	Reducir indinavir a 600mg b.i.d
	Nelfinavir	↑nelfinavir ↓lopinavir	No administrar LPV/r q.d con nelfinavir
	Saquinavir	↑saquinavir	Dosis de saquinavir 1000 mg b.i.d en coadministración con LPV/r
Antagonista de CCR5	Maraviroc	↑Maraviroc	Dosis de maraviroc 150mg
Inhibidores	Etravirina	↓Etravirina	No requiere ajuste de dosis

nucleósidos de la transcriptasa reversa	Efavirenz	↓ lopinavir	Incrementar dosis de LPV/r, b.i.d; no debe ser administrada q.d
	Nevirapina	↓ lopinavir	Incrementar dosis de LPV/r, b.i.d; no debe ser administrada q.d
	Delavirdina	↑ lopinavir	Dosis no establecida
	Rilpivirina	↑ rilpivirina	No requiere ajuste de dosis
Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa	Didanosina		Administrar sin los alimentos las tabletas de LPV/r
	Tenofovir	↑ tenofovir	Monitorear y reparar acciones adversas con tenofovir

	Abacavir	↓abacavir	Porinducción dela glucuronidación, significancia clínica desconocida
	Zidovudina	↓zidovudina	Porinducción dela glucuronidación, significancia clínica desconocida
Antiarrítmicos	Amiodarona, lidocaina sistémica, quinidina	↑antiarrítmicos	Precaución y deserpible monitoreo de concentración de antiarrítmicos

Terapia contra el cáncer	Vincristina, vinblastina, dasatinib, nilotinib	↑agentes anticáncer	Potencial aumento de eventos adversos de agentes anticáncer; con vincristina y vinblastina, considerar temporal suspensión de LVP/rante efectos gastrointestinales o hematológicos
Anticoagulantes	Warfarina, rivaroxaban	↑rivaroxaban	Monitorizar INR (International Normalized Ratio), evitar uso con rivaroxaban
Anticonvulsivantes	Lamotrigina, valproato	↑lamotrigina ↓valproato	Puede requerirse aumento de dosis de lamotrigina y valproato; ideal monitorizar concentraciones terapéuticas
Antidepresivos	Bupropión	↓bupropión y metabolitos activos	Monitorizar respuesta clínica a bupropión

	Trazodona	↑trazodona	Vigilarefectosadversos tales como nausea,mareo, hipotensiónysíncope, considerarreducirdosisde trazodona
Antibióticos	Claritromicina	↑claritromicina	Ajustededosisen 50 %a 75% enpacientescon alteraciónrenal
Antifúngicos	Ketoconazol, itraconazol,voriconazol	↑ketoconazol ↑itraconazol ↓voriconazol	Noserecomiendasin embargoincrementardosis deketaconazoleitraconazol
Antigotosos	Colchicina	↑colchicina	Noserecomiendaelusode colchicina concomitamentea LPV/ren insuficiencia renal. Ajustedeesquemas en profilaxis degota

Antimicrobianos	Rifabutina	↑rifabutina	Reducir dosis de rifabutina al menos en 75%
	Rifampicina	↓lopinavir	Posible pérdida de respuesta virológica y emergencia de resistencia
Benzodiacepinas	Midazolam parenteral	↑midazolam	Monitoreo estrecho de sedación y depresión respiratoria
Anticonceptivos	Etinilestradiol	↓etinilestradiol	Recomendar métodos alternativos o complementarios de contracepción
Corticosteroides	Budesonida, dexametasona, prednisona	↓lopinavir ↑glucocorticoides	Reducción de efectividad de LPV/r, considerar mayor posibilidad de efectos sistémicos de glucocorticoides a largo plazo

Bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridínicos	Felodipina, nifedipina, nicardipina	↑ bloqueadores de calcio dihidropiridínicos	Precaución y monitoreo clínico
Antagonistas de los receptores de endotelina	Bosentan	↑ bosentan	Iniciar bosentan una vez al día o interdiario según tolerabilidad; iniciar LPV/r tras discontinuación de bosentan al menos por 36 horas, reanudar bosentan a los 10 días
Inhibidores de la Proteasa de VHC	Boceprevir	↓ lopinavir ↓ boceprevir	No se recomienda su coadministración
	Simeprevir	↑ simeprevir	No se recomienda su coadministración

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Atorvastatina, rosuvastatina	↑ atorvastatina ↑ rosuvastatina	Utilizar atorvastatina en la menor dosis necesaria; titular rosuvastatina cuidadosamente y hasta la mínima dosis necesaria (máx. 10mg q.d)
Inmunosupresores	Ciclosporina, tacrolimus, sirolimus	↑ inmunosupresores	Monitorizar niveles terapéuticos de inmunosupresores
Esteroides nasales o inhalados	Fluticasona, budesonida	↑ glucocorticoides	No recomendar su uso a menos que el beneficio supere con mucho el riesgo de efectos sistémicos de glucocorticoides
Agonistas betadrenérgicos de acción prolongada	Salmeterol	↑ salmeterol	No se recomienda su coadministración; riesgo de eventos cardiovasculares, prolongación del QT, palpitaciones y taquicardia sinusal

Analgésicos narcóticos	Metadona, fentanyl	↑fentanyl ↓metadona	Aumentar dosis de metadona; monitoreo estrecho por efectos adversos incluyendo depresión respiratoria potencialmente fatal
---------------------------	--------------------	------------------------	---

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: Lopinavir/ritonavir puede ser administrada con o sin las comidas. Las tabletas deben ser ingeridas, nunca masticadas o partidas.

La dosis estándar recomendada de lopinavir/ritonavir es de 400/100 mg dos veces al día. En pacientes con menos de 3 mutaciones asociadas a lopinavir (1,3,4), este inhibidor de proteasa potencializado puede ser administrado, como monoterapia, con dos tabletas en una sola toma para alcanzar 800/200 mg al día.

Se debe tener en cuenta que el régimen diario no se recomienda en combinación con carbamazepina, fenobarbital, o fenitoína, ni en combinación con efavirenz, nevirapina o nelfinavir (en este caso la dosis sugerida es de 500/125 mg, dos tabletas 200/50 mg + 1 tableta 100/25 mg b.i.d), o en pacientes gestantes, en las que el régimen b.i.d es siempre el indicado.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017005911 del 02 de mayo de 2017 conceptualizado de acuerdo al Acta No. 05 de 2017 numeral 3.1.6.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto versión 01-2016
- Información para prescribir versión 01-2016
- Plan de gestión del riesgo

CONCEPTO. Revisada la información allegada, la Sala Especializada de medicamentos considera que el interesado no da respuesta satisfactoria al auto, al no haber allegado los estudios solicitados. El estudio de bioequivalencia que enuncia no fue adjuntado (folio 7 de la respuesta al auto) para sustentar la respuesta al requerimiento. Adicionalmente no han retirado de todos los anexos lo solicitado: "...En pacientes con menos de 3 mutaciones asociadas a lopinavir, este inhibidor de proteasa potencializado puede ser administrado, como monoterapia, con dos tabletas en una sola toma para alcanzar 800/200 mg al día." Aún, figura en el formato de presentación. Se precisa que la solicitud del retiro de esta expresión aplica a todos los medicamentos que contengan estos principios activos

3.1.6.3. NEUMOTROPIO

Expediente : 20132185
Radicado : 2017118277
Fecha : 18/08/2017
Interesado : Exeltis S.A.S.

Composición: Cada cápsula dura con polvo para inhalación contiene 15.6 microgramos de bromuro de tiotropio, equivalente a 13 microgramos de tiotropio.

La dosis liberada es de 10 microgramos de tiotropio por cápsula.

Forma farmacéutica: Cápsulas duras para inhalación

Indicaciones: Tiotropio está indicado como tratamiento de mantenimiento broncodilatador para aliviar los síntomas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo bromuro de tiotropio, a la atropina o sus derivados, p.ej. ipratropio u oxitropio, o a alguno de los excipientes, incluyendo la lactosa monohidrato que contiene proteínas de la leche de vaca.

Precauciones y advertencias: El bromuro de tiotropio, como broncodilatador de mantenimiento de administración una vez al día, no debería ser utilizado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate.

Después de la administración de bromuro de tiotropio polvo para inhalación, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Dada su actividad anticolinérgica, el bromuro de tiotropio debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga.

Al igual que otros medicamentos inhalados, puede causar broncoespasmo paradójico con un incremento inmediato de sibilancias y dificultad para respirar tras la inhalación. El broncoespasmo paradójico responde frente a un broncodilatador de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Se debe interrumpir el uso de Tiotropio inmediatamente, examinar al paciente y administrar un tratamiento alternativo, si es necesario.

El tiotropio se debe utilizar con precaución en pacientes con infarto de miocardio reciente, hace menos de 6 meses; cualquier arritmia inestable o que ponga en riesgo la vida; arritmia cardíaca que requiera intervención o un cambio en el tratamiento farmacológico; hospitalización debido a fallo cardíaco (New York Heart Association (NYHA) Clase III o IV) en el año previo. Estos pacientes se excluyeron de los ensayos clínicos y pueden verse afectados por el mecanismo de acción anticolinérgico.

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min), el bromuro de tiotropio sólo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el riesgo potencial, ya que la concentración plasmática aumenta cuando la función renal está disminuida. No existe experiencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave.

Debe advertirse a los pacientes que eviten la introducción del polvo del medicamento en los ojos. Se les debe indicar que ello puede provocar o empeorar un glaucoma de ángulo estrecho, dolor o molestia ocular, visión borrosa transitoria, halos visuales o imágenes coloreadas, junto con enrojecimiento ocular por congestión de la conjuntiva y edema de la córnea. Si aparece cualquier combinación de estos síntomas oculares, los pacientes deben interrumpir el uso de bromuro de tiotropio y consultar inmediatamente un especialista.

La sequedad de boca, observada con el tratamiento anticolinérgico, a largo plazo puede asociarse con caries dental.

El bromuro de tiotropio no debe utilizarse con una frecuencia superior a una vez al día.

Cada cápsula contiene 18 mg de lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben usar este medicamento.

Puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca

Reacciones adversas: Muchas de las reacciones adversas listadas pueden atribuirse a las propiedades anticolinérgicas del bromuro de tiotropio.

Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas que se listan a continuación se basan en las tasas de incidencia bruta de las reacciones adversas (es decir, acontecimientos atribuidos a bromuro de tiotropio) observadas en el grupo tratado con tiotropio (9.647 pacientes) obtenidas de un conjunto de 28 ensayos clínicos controlados con placebo, con periodos de tratamiento de 4 semanas a cuatro años.

La frecuencia se define utilizando el siguiente convenio:

Muy frecuentes ($> 1/10$); frecuentes ($> 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($> 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por Órganos y Sistemas /Término preferente MedDRA	Frecuencia
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u> Deshidratación	No conocida
<u>Trastornos del sistema nervioso</u> Mareo Cefalea Alteraciones del gusto Insomnio	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente

<u>Trastornos oculares</u> Visión borrosa Glaucoma Aumento de la presión intraocular	Poco frecuente Rara Rara
<u>Trastornos cardiacos</u> Fibrilación auricular Taquicardia supraventricular Taquicardia Palpitaciones	Poco frecuente Rara Rara Rara
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u> Faringitis Disfonía Tos Broncoespasmo Epistaxis Laringitis Sinusitis	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara
<u>Trastornos gastrointestinales</u> Sequedad de boca Reflujo gastroesofágico Estreñimiento Candidiasis orofaríngea Obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico Gingivitis Glositis Disfagia Estomatitis Náuseas Caries dental	Frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Rara Rara Rara
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos del sistema inmunológico</u> Exantema Urticaria Prurito Hipersensibilidad (incluyendo reacciones inmediatas) Angioedema Reacción anafiláctica Infección cutánea, úlcera cutánea Sequedad de piel	Poco frecuente Rara Rara Rara Rara No conocida No conocida No conocida
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u> Tumefacción de las articulaciones	No conocida

<u>Trastornos renales y urinarios</u> Disuria Retención de orina	Poco frecuente
--	----------------

Reacciones alérgicas

El excipiente lactosa puede contener trazas de las proteínas de la leche que puede provocar reacciones alérgicas en pacientes con hipersensibilidad grave o con alergia a la proteína de la leche de vaca.

Se debe interrumpir el uso del bromuro de tiotropio inmediatamente si se produce una reacción de hipersensibilidad o reacción alérgica. El paciente debe ser tratado de la manera habitual.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otros medicamentos inhalados, puede provocar broncoespasmo paradójico con un incremento repentino de las sibilancias y dificultad para respirar inducidos por la inhalación. El broncoespasmo paradójico responde frente a un broncodilatador de acción rápida y debe tratarse inmediatamente. Se debe interrumpir el uso de bromuro de tiotropio inmediatamente, examinar al paciente y administrar un tratamiento alternativo, si es necesario.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En ensayos clínicos controlados, las reacciones adversas observadas generalmente fueron efectos adversos anticolinérgicos como la sequedad de boca, que ocurrió en aproximadamente un 4% de los pacientes.

En 28 ensayos clínicos, la sequedad de boca provocó el abandono en 18 de los 9.647 pacientes tratados con tiotropio (0,2%).

Reacciones adversas graves relacionadas con los efectos anticolinérgicos incluyen glaucoma, estreñimiento y obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico así como retención de orina.

Otra población especial

Con la edad pueden aumentar los efectos anticolinérgicos.

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 Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

Interacciones: Aunque no se han llevado a cabo estudios formales de interacción con otros fármacos, bromuro de tiotropio polvo para inhalación ha sido utilizado conjuntamente con otros medicamentos sin evidencia clínica de interacciones. Estos fármacos incluyen los broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y

corticoides orales e inhalados, utilizados habitualmente para el tratamiento de la EPOC.

El uso de agonistas β_2 de acción prolongada (LABA) o corticosteroides inhalados (ICS) no se ha visto que altere la exposición a tiotropio.

La administración simultánea de bromuro de tiotropio con otros anticolinérgicos no ha sido estudiada y, por tanto, no se recomienda

Vía de administración: Vía inhalatoria

Dosificación y Grupo etario:

Dosis recomendada

Adultos de 18 años de edad y mayores:

Inhalación del contenido de una cápsula mediante el inhalador Zephir, una vez al día y a la misma hora. No debe superarse la dosis recomendada.

La dosis liberada de una cápsula (10 microgramos) es suficiente y es la dosis estándar para el tratamiento con Tiotropio.

Las cápsulas de Tiotropio son para inhalación exclusivamente, y no deben ingerirse. Las cápsulas de Tiotropio sólo deben inhalarse con el inhalador Zephir.

Poblaciones especiales

Los pacientes de edad avanzada pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada.

Los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina > 50 ml/min) pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. Para pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min)

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada.

Población pediátrica

Tiotropio no debe utilizarse en niños o adolescentes menores de 18 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia. No se dispone de datos.

No existe un uso relevante para el bromuro de tiotropio en población pediátrica para la indicación de EPOC.

No se ha establecido la seguridad y eficacia del bromuro de tiotropio en niños y adolescentes menores de 18 años con fibrosis quística. No se dispone de datos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud:

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Estudio de biodisponibilidad comparativa
- Inserto versión Mayo 2016
- Información para prescribir versión Mayo 2016

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

3.1.7 ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA**3.1.7.1. AZACTICIP**

Expediente : 20135007
Radicado : 2017147607
Fecha : 11/10/2017
Interesado : Aruna Asesores

Composición: Cada vial contiene 100mg de Azacitidine

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para inyección

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios in vitro para el producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.

3.1.7.2. TAXOFEM 10 mg TAB

Expediente : 20134523
Radicado : 2017142095
Fecha : 02/10/2017
Interesado : Blau Farmaceutica Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 10mg de Citrato de tamoxifeno

Forma farmacéutica: Tabletas

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de bioequivalencia para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Allegar el “FORMATO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD (BD) Y BIOEQUIVALENCIA (BE)” diligenciado de manera adecuada e indicando los folios en donde se encuentra la información ya que el allegado corresponde a la concentración de 20mg.

Allegar el estudio in-vitro (bioexención por proporcionalidad de dosis) para la concentración de 10mg a los tres pH 1,2 – 4,5 – 6,8 con su respectiva validación en las condiciones establecidas por la Resolución 1124 de 2016.

3.1.7.3. TAXOFEN TAB 20 mg

Expediente : 20134522
Radicado : 2017142085
Fecha : 02/10/2017
Interesado : Blau Farmaceutica Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 20mg de Citrato de tamoxifeno

Forma farmacéutica: Forma farmacéutica: Tabletas

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de bioequivalencia para el producto de la referencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Indicar cómo se calculó el tamaño muestral.

Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para el de la referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.

Indicar el tamaño del lote sobre el cual se realizó el estudio. (Numeral 7.3.1, anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).

Allegar los respectivos soportes cromatográficos de la validación (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema ya que los allegados no son legibles.

Especificar las fechas de inicio y finalización de cada una de las etapas del estudio de Bioequivalencia desde el sometimiento al comité de ética, etapa clínica primer periodo, etapa clínica segundo periodo, etapa analítica y etapa estadística. Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia en las fechas en que se realizó el estudio de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

3.1.7.4. LENALIDOMIDA CÁPSULAS 25 mg

Expediente : 20116744
Radicado : 2016139578 / 2017139001
Fecha : 26/09/2017
Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S.
Fabricante : Dr. Reddy's Laboratories Limited

Composición: Cada cápsula contiene 25mg de Lenalidomida

Forma farmacéutica: Cápsula

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017009137 emitido con base en el concepto del Acta No. 03 de 2017 numeral 3.2.12., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Estudios farmacocinéticos (incluyendo estudios in-vivo y estudios in-vitro)
- Inserto v. 01 de Septiembre de 2017
- Información para Prescribir v. 01 de 2017

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

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1. **ISENTRESS® 400mg** **ISENTRESS® TABLETAS MASTICABLES 25mg** **ISENTRESS® TABLETAS MASTICABLES 100mg** **ISENTRESS® GRÁNULOS PARA SUSPENSIÓN ORAL 100mg**

Expediente : 19988423 / 20060995/ 20060996/20082552

Radicado : 2017153794 / 2017153798 / 2017153800 / 2017153802 /
2017159807 / 2017159806 / 2017159805 / 2017159807

Fecha : 23/10/2017

Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada Tableta Recubierta contiene 400mg de raltegravir potasico equivalente a 434,4 mg raltegravir
- Cada tableta masticable contiene 25mg de raltegravir
- Cada tableta masticable contiene 100mg de raltegravir
- Cada sachet contiene 100mg de raltegravir

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta/Tableta Masticable/ Sachet

Indicaciones: Isentress® está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (vih-1).

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: isentress® "está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a cualquier componente del producto.

Reacciones severa en la piel e hipersensibilidad:

Reacciones en la piel, severas que potencialmente atentan contra la vida y fatales han sido reportadas en pacientes que toman isentress® de forma concomitante con otros medicamentos a los que se asocian estas reacciones. Dentro de estas se incluyen el síndrome de stevens johnson y la necrólisis epidermal tóxica. Reacciones de hipersensibilidad han sido reportadas y fueron caracterizadas por rash, hallazgos constitucionales y algunas veces, disfunción en órganos, incluyendo falla hepática. Descontinuar isentress® y otros agentes sospechosos inmediatamente si hay signos o síntomas de reacciones severas en piel o se están desarrollando reacciones de hipersensibilidad (incluyendo pero no limitadas a, rash severo o rash acompañado por fiebre, malestar general, fatiga, dolor de articulaciones o en músculos, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). El estado clínico incluyendo las aminotransferasas en el hígado debe ser monitoreado y una terapia apropiada debería ser iniciada. La demora en la interrupción del tratamiento de isentress® u otro agente sospechoso de estar produciendo rash severo puede resultar en una reacción que atente contra la vida.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de Interacciones
- Aprobación de Inserto e Información Para Prescribir Versión 082017

Nueva Dosificación:

Isentress® se deberá administrar en un régimen combinado con otros agentes antirretrovirales.

Isentress® puede ser administrado con o sin alimentos.

Isentress® está disponible en las siguientes presentaciones:

- Tabletas por 400 mg para uso dos veces al día
- Tabletas masticables en concentraciones de 100 mg (ranurada) y 25 mg, para uso dos veces al día
- Gránulos para suspensión oral (sobres de uso único por 100 mg). Para usar como se describe en las tablas 1 y 2

Dado que las formulaciones no son bioequivalentes, no sustituya las tabletas masticables o los gránulos para suspensión oral por la tableta de 400 mg.

La dosis máxima de las tabletas masticables es 300 mg dos veces al día.

La dosis máxima de la suspensión oral es 100 mg dos veces al día.

Para el tratamiento de pacientes con infección por VIH-1, la dosificación de Isentress® es:

Adultos: Una tableta de 400 mg administrada por vía oral, dos veces al día.

Pacientes Pediátricos:

Población	Dosis Recomendada
Si pesa al menos 40Kg o bien - Es un paciente naïve o - Es un paciente suprimido virológicamente o en un régimen inicial de Isentress® 400mg dos veces al día	400mg dos veces al día O 300mg en tabletas masticables dos veces al día (Tabla 1)
Si pesa al menos 25Kg y es capaz de tragar la tableta	400mg dos veces al día O La dosis basada en el peso de la tableta masticable dos veces al día, como se especifica en la tabla 1
Si al menos tiene 4 semanas de edad y pesa entre 3Kg a <25Kg	Dosis basada en el peso dos veces al día para la suspensión oral o tabletas masticables, como se especifica en la tabla 2

Tabla 1: Dosis Recomendada* de Isentress® Tabletas Masticables para pacientes pediátricos con un peso corporal de al menos 25 Kg

Peso Corporal (kg)	Dosis	Número de tabletas masticables
25 a < 28	150 mg dos veces al día	1.5 x 100 mg+ dos veces al día
28 a < 40	200 mg dos veces al día	2 x 100 mg dos veces al día

Al menos 40	300 mg dos veces al día	3 x 100 mg dos veces al día
-------------	-------------------------	-----------------------------

*La recomendación de la dosis según el peso corporal para las tabletas masticables está basada en aproximadamente una dosis de 6mg/kg dos veces al día.

+Las tabletas masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.

Tabla 2: Dosis Recomendada* de Isentress® Gránulos para Suspensión Oral y Tabletas Masticables en pacientes pediátricos de al menos 4 semanas de edad y con un peso corporal de 3Kg a 25Kg

Peso Corporal (kg)	Volumen (Dosis) de Suspensión a ser administrada	Número de tabletas masticables
3 a < 4	2,5mL (25 mg) dos veces al día	
4 a < 6	3,0mL (30 mg) dos veces al día	
6 a < 8	4mL (40 mg) dos veces al día	
8 a < 11	6mL (60 mg) dos veces al día	
11 a < 14 ⁺	8mL (80 mg) dos veces al día	3 x 25 mg dos veces al día
14 a < 20 ⁺	10mL (100 mg) dos veces al día	1 x 100 mg dos veces al día
20 a < 25		1,5 x 100 mg [‡] dos veces al día
*La recomendación de dosis basada en el peso para las Tabletas masticables y la Suspensión oral está basada en aproximadamente 6 mg/Kg/dosis dos veces al día. +Para peso entre 11 y 20 Kg pueden ser usadas ambas presentaciones. Nota: Las Tabletas masticables están disponibles en una concentración de 25 mg y 100 mg. ‡ Las Tabletas masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.		

Cada sobre de uso único para suspensión oral, contiene 100 mg de raltegravir, el cual es suspendido en 10mL de agua para una concentración final de 10mg/mL. La suspensión debe ser administrada dentro de los 30 minutos siguientes a la preparación de la mezcla. Para más detalles de la preparación y administración de la suspensión, ver Instrucciones de uso.

Nuevas Contraindicaciones:

Isentress® está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a cualquier componente de este producto.

Nuevas Interacciones:

Efecto de Raltegravir en la farmacocinética de otros agentes:

Raltegravir no inhibe ($IC_{50} > 100 \mu M$) al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A in vitro. Además, in vitro, raltegravir no indujo al CYP3A4. Un estudio de interacción farmacológica con midazolam confirmó la baja propensión de raltegravir a alterar la farmacocinética de agentes metabolizados por el CYP3A4 in vivo, demostrando una falta de efecto significativo de raltegravir sobre la farmacocinética de midazolam, un sustrato sensible del CYP3A4.

De manera similar, raltegravir no es un inhibidor ($IC_{50} > 50 \mu M$) de las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) probadas (UGT1A1, UGT2B7), y raltegravir no inhibe el transporte mediado por la P-glucoproteína. De acuerdo con esta información, no se espera que Isentress® afecte la farmacocinética de fármacos que son sustratos de estas enzimas o P-glucoproteína (por ejemplo, inhibidores de la proteasa, NNRTIs, metadona, analgésicos opioides, estatinas, antifúngicos azoles, inhibidores de la bomba de protones y agentes contra la disfunción eréctil).

En estudios de interacción farmacológica, raltegravir no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de los siguientes fármacos: anticonceptivos hormonales, metadona, maraviroc, tenofovir, midazolam, lamivudina, etravirina, darunavir/ritonavir y boceprevir. En un estudio de interacción farmacológica de dosis múltiple, los valores ABC de etinil estradiol y norelgestromina fueron 98% y 114%, respectivamente, cuando se administraron simultáneamente con raltegravir comparados a cuando se administraron sin raltegravir. En un estudio de interacción farmacológica de dosis múltiple, el ABC y las concentraciones mínimas de tenofovir, al ser coadministrado con raltegravir, fueron del 90% y 87% de los valores obtenidos con la monoterapia con fumarato Disoproxil de tenofovir. En otro estudio de interacción farmacológica, el ABC de midazolam en coadministración fue del 92% del valor obtenido con midazolam solo. En un estudio de Fase II, la farmacocinética de lamivudina fue similar en pacientes que recibieron combinaciones con raltegravir frente a combinaciones con efavirenz.

Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Raltegravir

Raltegravir no es un sustrato de las enzimas citocromo P450 (CYP). Según estudios in vivo e in vitro, raltegravir se elimina principalmente por el metabolismo a través de una vía de glucuronidación mediada por UGT1A1.

Inductores de enzimas de metabolismo de medicamentos

La coadministración de Isentress® con fármacos que son potentes inductores de UGT1A1, tales como rifampicina (un inductor de numerosas enzimas metabolizantes del fármaco), reduce las concentraciones plasmáticas de Raltegravir. Se debería tener precaución al administrar simultáneamente Isentress® con rifampicina u otros inductores fuertes de la UGT1A1. No se conoce el impacto de otros potentes inductores de enzimas que metabolizan fármacos como fenitoína y fenobarbital sobre UGT1A1. Otros inductores menos potentes (por ejemplo, efavirenz, nevirapina, rifabutina, glucocorticoides, hierba de St. John, pioglitazona) pueden ser utilizados con la dosis recomendada de Isentress®.

Inhibidores de UGT1A1

La coadministración de Isentress® con fármacos que se sabe que son potentes inhibidores de UGT1A1 (por ejemplo, atazanavir) incrementa los niveles plasmáticos de Isentress®. Sin embargo, el grado del aumento es moderado y la terapia combinada con estos inhibidores fue bien tolerada en los estudios clínicos, de tal manera que no se requiere ningún ajuste de la dosis.

Antiácidos

La administración simultánea de Isentress® con antiácidos que contienen cationes metálicos divalentes puede reducir la absorción de raltegravir por quelación, resultando en una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir. Tomando un antiácido con aluminio y magnesio dentro de 6 horas de la administración de Isentress® se disminuyen significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir. Por tanto, la administración concomitante de Isentress® y antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio no está recomendada. La administración concomitante de Isentress® con un antiácido de carbonato de calcio redujo los niveles plasmáticos de raltegravir; sin embargo, esta interacción no es considerada clínicamente significativa. Por tanto, cuando Isentress® es administrado simultáneamente con antiácidos que contienen carbonato de calcio, no se recomienda un ajuste en la dosis.

Agentes que incrementan el pH Gástrico

La administración simultánea de Isentress® con medicamentos que se conoce que incrementan el pH gástrico (por ejemplo omeprazol) puede incrementar los niveles plasmáticos de Isentress® basados en la gran solubilidad de Isentress® a un pH alto. En los protocolos 018 y 019 se observaron perfiles de seguridad comparables en pacientes que recibieron Isentress® en combinación con inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores H₂. Basados en estos datos, los inhibidores

de la bomba de protones y los bloqueadores H₂ pueden ser coadministrados con Isentress® sin ajuste en la dosis.

Consideraciones adicionales

En estudios de interacción farmacológica, atazanavir, efavirenz, ritonavir, tenofovir y tipranavir/ritonavir no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de raltegravir. Rifampicina, que es un fuerte inductor de las enzimas metabolizantes del fármaco, provocó una disminución en los niveles mínimos de raltegravir.

Un antiácido de aluminio y magnesio disminuyó significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir. La administración concomitante de Isentress® con antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio no es recomendada. Todos los estudios de Interacción fueron realizados en adultos. Las interacciones de medicamentos están descritas en la tabla 3.

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

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de Interacciones**
- **Aprobación de Inserto e Información Para Prescribir Versión 082017**

Nueva Dosificación:

Isentress® se deberá administrar en un régimen combinado con otros agentes antirretrovirales.

Isentress® puede ser administrado con o sin alimentos.

Isentress® está disponible en las siguientes presentaciones:

- **Tabletas por 400 mg para uso dos veces al día**
- **Tabletas masticables en concentraciones de 100 mg (ranurada) y 25 mg, para uso dos veces al día**
- **Gránulos para suspensión oral (sobres de uso único por 100 mg). Para usar como se describe en las tablas 1 y 2**

Dado que las formulaciones no son bioequivalentes, no sustituya las tabletas masticables o los gránulos para suspensión oral por la tableta de 400 mg.

La dosis máxima de las tabletas masticables es 300 mg dos veces al día.
 La dosis máxima de la suspensión oral es 100 mg dos veces al día.

Para el tratamiento de pacientes con infección por VIH-1, la dosificación de Isentress® es:

Adultos: Una tableta de 400 mg administrada por vía oral, dos veces al día.

Pacientes Pediátricos:

Población	Dosis Recomendada
Si pesa al menos 40Kg o bien - Es un paciente naïve o - Es un paciente suprimido virológicamente o en un régimen inicial de Isentress® 400mg dos veces al día	400mg dos veces al día O 300mg en tabletas masticables dos veces al día (Tabla 1)
Si pesa al menos 25Kg y es capaz de tragar la tableta	400mg dos veces al día O La dosis basada en el peso de la tableta masticable dos veces al día, como se especifica en la tabla 1
Si al menos tiene 4 semanas de edad y pesa entre 3Kg a <25Kg	Dosis basada en el peso dos veces al día para la suspensión oral o tabletas masticables, como se especifica en la tabla 2

Tabla 1: Dosis Recomendada* de Isentress® Tabletas Masticables para pacientes pediátricos con un peso corporal de al menos 25 Kg

Peso Corporal (kg)	Dosis	Número de tabletas masticables
25 a < 28	150 mg dos veces al día	1.5 x 100 mg ⁺ dos veces al día
28 a < 40	200 mg dos veces al día	2 x 100 mg dos veces al día
Al menos 40	300 mg dos veces al día	3 x 100 mg dos veces al día

*La recomendación de la dosis según el peso corporal para las tabletas masticables está basada en aproximadamente una dosis de 6mg/kg dos veces al día.

+Las tabletas masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.

Tabla 2: Dosis Recomendada* de Isentress® Gránulos para Suspensión Oral y Tablet

Masticables en pacientes pediátricos de al menos 4 semanas de edad y con un peso corporal de 3Kg a 25Kg

Peso Corporal (kg)	Volumen (Dosis) de Suspensión a ser administrada	Número de tabletas masticables
3 a < 4	2,5mL (25 mg) dos veces al día	
4 a < 6	3,0mL (30 mg) dos veces al día	
6 a < 8	4mL (40 mg) dos veces al día	
8 a < 11	6mL (60 mg) dos veces al día	
11 a < 14 ⁺	8mL (80 mg) dos veces al día	3 x 25 mg dos veces al día
14 a < 20 ⁺	10mL (100 mg) dos veces al día	1 x 100 mg dos veces al día
20 a < 25		1,5 x 100 mg [‡] dos veces al día
*La recomendación de dosis basada en el peso para las Tabletás masticables y la Suspensión oral está basada en aproximadamente 6 mg/Kg/dosis dos veces al día. +Para peso entre 11 y 20 Kg pueden ser usadas ambas presentaciones. Nota: Las Tabletás masticables están disponibles en una concentración de 25 mg y 100 mg. ‡ Las Tabletás masticables de 100 mg pueden ser divididas en mitades iguales.		

Cada sobre de uso único para suspensión oral, contiene 100 mg de raltegravir, el cual es suspendido en 10mL de agua para una concentración final de 10mg/mL. La suspensión debe ser administrada dentro de los 30 minutos siguientes a la preparación de la mezcla. Para más detalles de la preparación y administración de la suspensión, ver Instrucciones de uso.

Nuevas Contraindicaciones:

Isentress® está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a cualquier componente de este producto.

Nuevas Interacciones:

Efecto de Raltegravir en la farmacocinética de otros agentes:

Raltegravir no inhibe (IC₅₀>100 µM) al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A in vitro. Además, in vitro, raltegravir no indujo al CYP3A4. Un estudio de interacción farmacológica con midazolam confirmó la baja propensión de raltegravir a alterar la farmacocinética de agentes metabolizados por el CYP3A4 in vivo, demostrando una falta de efecto

significativo de raltegravir sobre la farmacocinética de midazolam, un sustrato sensible del CYP3A4.

De manera similar, raltegravir no es un inhibidor ($IC_{50} > 50 \mu M$) de las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) probadas (UGT1A1, UGT2B7), y raltegravir no inhibe el transporte mediado por la P-glucoproteína. De acuerdo con esta información, no se espera que Isentress® afecte la farmacocinética de fármacos que son sustratos de estas enzimas o P-glucoproteína (por ejemplo, inhibidores de la proteasa, NNRTIs, metadona, analgésicos opioides, estatinas, antifúngicos azoles, inhibidores de la bomba de protones y agentes contra la disfunción eréctil).

En estudios de interacción farmacológica, raltegravir no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de los siguientes fármacos: anticonceptivos hormonales, metadona, maraviroc, tenofovir, midazolam, lamivudina, etravirina, darunavir/ritonavir y boceprevir. En un estudio de interacción farmacológica de dosis múltiple, los valores ABC de etinil estradiol y norelgestromina fueron 98% y 114%, respectivamente, cuando se administraron simultáneamente con raltegravir comparados a cuando se administraron sin raltegravir. En un estudio de interacción farmacológica de dosis múltiple, el ABC y las concentraciones mínimas de tenofovir, al ser coadministrado con raltegravir, fueron del 90% y 87% de los valores obtenidos con la monoterapia con fumarato Disoproxil de tenofovir. En otro estudio de interacción farmacológica, el ABC de midazolam en coadministración fue del 92% del valor obtenido con midazolam solo. En un estudio de Fase II, la farmacocinética de lamivudina fue similar en pacientes que recibieron combinaciones con raltegravir frente a combinaciones con efavirenz.

Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Raltegravir

Raltegravir no es un sustrato de las enzimas citocromo P450 (CYP). Según estudios in vivo e in vitro, raltegravir se elimina principalmente por el metabolismo a través de una vía de glucuronidación mediada por UGT1A1.

Inductores de enzimas de metabolismo de medicamentos

La coadministración de Isentress® con fármacos que son potentes inductores de UGT1A1, tales como rifampicina (un inductor de numerosas enzimas metabolizantes del fármaco), reduce las concentraciones plasmáticas de Raltegravir. Se debería tener precaución al administrar simultáneamente Isentress® con rifampicina u otros inductores fuertes de la

UGT1A1. No se conoce el impacto de otros potentes inductores de enzimas que metabolizan fármacos como fenitoína y fenobarbital sobre UGT1A1. Otros inductores menos potentes (por ejemplo, efavirenz, nevirapina, rifabutina, glucocorticoides, hierba de St. John, pioglitazona) pueden ser utilizados con la dosis recomendada de Isentress®.

Inhibidores de UGT1A1

La coadministración de Isentress® con fármacos que se sabe que son potentes inhibidores de UGT1A1 (por ejemplo, atazanavir) incrementa los niveles plasmáticos de Isentress®. Sin embargo, el grado del aumento es moderado y la terapia combinada con estos inhibidores fue bien tolerada en los estudios clínicos, de tal manera que no se requiere ningún ajuste de la dosis.

Antiacidos

La administración simultánea de Isentress® con antiácidos que contienen cationes metálicos divalentes puede reducir la absorción de raltegravir por quelación, resultando en una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir. Tomando un antiácido con aluminio y magnesio dentro de 6 horas de la administración de Isentress® se disminuyen significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir. Por tanto, la administración concomitante de Isentress® y antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio no está recomendada. La administración concomitante de Isentress® con un antiácido de carbonato de calcio redujo los niveles plasmáticos de raltegravir; sin embargo, esta interacción no es considerada clínicamente significativa. Por tanto, cuando Isentress® es administrado simultáneamente con antiácidos que contienen carbonato de calcio, no se recomienda un ajuste en la dosis.

Agentes que incrementan el pH Gástrico

La administración simultánea de Isentress® con medicamentos que se conoce que incrementan el pH gástrico (por ejemplo omeprazol) puede incrementar los niveles plasmáticos de Isentress® basados en la gran solubilidad de Isentress® a un pH alto. En los protocolos 018 y 019 se observaron perfiles de seguridad comparables en pacientes que recibieron Isentress® en combinación con inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores H2. Basados en estos datos, los inhibidores de la bomba de protones y los bloqueadores H2 pueden ser coadministrados con Isentress® sin ajuste en la dosis.

Consideraciones adicionales

En estudios de interacción farmacológica, atazanavir, efavirenz, ritonavir, tenofovir y tipranavir/ritonavir no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de raltegravir. Rifampicina, que es un fuerte inductor de las enzimas metabolizantes del fármaco, provocó una disminución en los niveles mínimos de raltegravir.

Un antiácido de aluminio y magnesio disminuyó significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir. La administración concomitante de Isentress® con antiácidos que contienen aluminio y/o magnesio no es recomendada. Todos los estudios de Interacción fueron realizados en adultos. Las interacciones de medicamentos están descritas en la tabla 3.

3.1.9.2. CYMBALTA® 30mg CÁPSULAS CYMBALTA® 60mg CÁPSULAS

Expediente : 19951544/19951543
Radicado : 2017159356/2017159357
Fecha : 01/11/2017
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc.

Composición:

Cada Cápsula contiene 30mg de Duloxetina

Cada Cápsula contiene 60mg de Duloxetina

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Tratamiento del desorden depresivo mayor. Manejo del dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica de origen diabético. Manejo del desorden de ansiedad generalizada. Tratamiento de la fibromialgia con o sin depresión.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad alergia a la duloxetina o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Tratamiento conjunto con inhibidores de la monoamino oxidasa.

Glaucoma de ángulo estrecho no controlado.

Enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal severa.

Menores de 18 años de edad.

Tratamiento conjunto con inhibidores potentes de la cyp1a2. combinación con Fluvoxamina, ciprofloxacina o enoxacino.

Hipertensión no controlada.

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

Modificación de Dosificación

Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias

Modificación de Reacciones Adversas

Inserto Versión CDS03DIC14 PTC v4.0 (10Aug17)

Información Para Prescribir Versión CDS03DIC14 PTC v4.0 (10Aug17)

Nueva Dosificación:

Ingerir Cymbalta® entero. No masticar o triturar. No abrir la cápsula y esparcir su contenido sobre los alimentos o mezclarlo con líquidos. Todo esto puede afectar el recubrimiento entérico. Cymbalta® puede ser administrado independientemente de los alimentos. Si olvidó tomar una dosis de Cymbalta®, tome la dosis omitida tan pronto como se acuerde. Si es casi la hora para la próxima dosis, no tome la dosis omitida y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome dos dosis de Cymbalta® a la vez.

Dosis para el Tratamiento de Trastorno Depresivo Mayor

Administrar Cymbalta® en una dosis total de hasta 60 mg/día (ya sea una vez al día o 30 mg dos veces al día). Para algunos pacientes, puede ser conveniente comenzar con una dosis de 30 mg una vez al día por 1 semana, para permitir a los pacientes adaptarse al medicamento antes de aumentar la dosis a 60 mg una vez al día. Si bien se ha demostrado la eficacia de una dosis de 120 mg/día, no existe evidencia de que las dosis mayores a 60 mg/día ofrezcan beneficios adicionales. No se ha evaluado de manera adecuada la seguridad de las dosis mayores a 120 mg/día. Reevaluar periódicamente para determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada para dicho tratamiento

Dosis para el Tratamiento de Trastorno de Ansiedad Generalizada

Para la mayoría de pacientes, iniciar con Cymbalta® 60 mg una vez al día. En el caso de otros pacientes, puede ser conveniente comenzar con 30 mg una vez al día durante 1 semana, para permitir a los pacientes adaptarse al medicamento

antes de aumentar la dosis a 60 mg una vez al día. Si bien se ha demostrado la eficacia de una dosis de 120 mg/día, no existe evidencia de que las dosis mayores a 60 mg/día ofrezcan beneficios adicionales. Sin embargo, si se decide aumentar la dosis a más de 60 mg una vez al día, aumentar la dosis en incrementos de 30 mg una vez al día. No se ha evaluado de manera adecuada la seguridad de las dosis mayores a 120 mg/día. Reevaluar periódicamente para determinar la necesidad de seguir el tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada para dicho tratamiento

Pacientes de edad avanzada

Iniciar Cymbalta® con una dosis de 30 mg una vez al día durante 2 semanas antes de considerar un aumento a la dosis óptima de 60 mg. Posteriormente, los pacientes pueden beneficiarse de dosis superiores a 60 mg una vez al día. Si se decide aumentar la dosis a más de 60 mg una vez al día, aumentar la dosis en incrementos de 30 mg una vez al día. La dosis máxima estudiada fue 120 mg/día. No se ha evaluado de manera adecuada la seguridad de las dosis mayores a 120 mg/día

Dosis para el Tratamiento de Dolor Neuropático Periférico de Origen Diabético

Administrar Cymbalta® 60 mg una vez al día. No hay evidencia, sin embargo, de que las dosis superiores a 60 mg ofrezcan beneficios adicionales significativos y la dosis más alta es claramente menos tolerada. Se puede considerar una dosis inicial menor en el caso de pacientes para quienes la tolerabilidad es un tema de preocupación. Puesto que con frecuencia la diabetes se complica con enfermedades renales, considerar una dosis inicial baja y un aumento gradual de la misma en el caso de pacientes que sufren insuficiencia renal

Dosis para el Tratamiento de Fibromialgia

Administrar Cymbalta® 60 mg una vez al día. Comenzar el tratamiento con una dosis de 30 mg una vez al día durante 1 semana, para permitir a los pacientes adaptarse al medicamento antes de aumentar la dosis a 60 mg una vez al día. Algunos pacientes pueden responder a la dosis inicial. No existe evidencia, sin embargo, de que las dosis mayores a 60 mg/día ofrezcan beneficios adicionales, aún en pacientes que no responden a las dosis de 60 mg, y las dosis mayores están asociadas a un mayor índice de reacciones adversas

Dosis en Poblaciones Especiales:

Insuficiencia hepática: Evitar el uso en pacientes con enfermedad hepática crónica o cirrosis

Insuficiencia renal severa: Evitar el uso en pacientes con insuficiencia renal severa, Tasa de Filtración Glomerular (GFR, por sus siglas en inglés) <30 mL/min

Discontinuación de Cymbalta®

Reacciones adversas tras la discontinuación abrupta o gradual de Cymbalta® incluyen: mareos, dolor de cabeza, náusea, diarrea, parestesia, irritabilidad, vómitos, insomnio, ansiedad, hiperhidrosis, y fatiga. Se recomienda una reducción gradual en la dosificación en lugar de una suspensión abrupta cuando sea posible

Paciente que Cambia Desde o Hacia un Inhibidor de la Monoaminoxidasa (IMAO) que Intenta Tratar un Desorden Psiquiátrico

Deben transcurrir un mínimo de 14 días entre la discontinuación de un IMAO que intenta tratar un desorden psiquiátrico y el inicio de la terapia con Cymbalta®. En cambio, se deben procurar al menos 5 días posteriores a la suspensión de Cymbalta® antes de comenzar a tomar un IMAO que intenta tratar un desorden psiquiátrico

Uso de Cymbalta® con Otros IMAOs Tales Como Linezolida o Azul de Metileno

No inicie tratamiento con Cymbalta® en aquellos pacientes que están siendo tratados con linezolida o azul de metileno intravenoso porque existe un riesgo incrementado de síndrome serotoninérgico. Deben considerarse otras intervenciones, incluyendo hospitalización, en aquellos pacientes que requieren un tratamiento más urgente a una condición psiquiátrica

En algunos casos, un paciente que ya está recibiendo Cymbalta® podría requerir un tratamiento urgente con linezolida o azul de metileno intravenoso. Si no están disponibles alternativas aceptables para linezolida o azul de metileno intravenoso y los beneficios potenciales del tratamiento con linezolida o azul de metileno intravenoso son ponderados para sopesar los riesgos de síndrome serotoninérgico en un paciente en particular, entonces Cymbalta® deberá suspenderse rápidamente para que la linezolida o el azul de metileno intravenoso puedan ser administrados. El paciente debe ser monitoreado para síntomas de síndrome serotoninérgico por 5 días o hasta 24 horas después de la última dosis de linezolida o azul de metileno intravenoso, lo que ocurra primero. La terapia con Cymbalta® puede ser retomada 24 horas después de la última dosis de linezolida o azul de metileno intravenoso

El riesgo de administrar azul de metileno por vías no intravenosas (tal como tabletas orales o inyección local) o en dosis intravenosa mucho menor a 1 mg/kg

con Cymbalta® no está claro. El médico tratante debe, sin embargo, estar al tanto de la posibilidad de la aparición de síntomas del síndrome serotoninérgico con dicho uso.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Nuevas Contraindicaciones

Hipersensibilidad

Alergia a la duloxetine o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAO)

El uso de IMAOs que intentan tratar desórdenes psiquiátricos con CYMBALTA® o dentro de los 5 días luego de haber detenido el tratamiento con CYMBALTA® está contraindicado debido al riesgo incrementado de síndrome serotoninérgico. El uso de CYMBALTA® dentro de los 14 días luego de haber detenido un IMAO que intenta tratar desórdenes psiquiátricos también está contraindicado

Iniciar tratamiento con CYMBALTA® en pacientes que están siendo tratados con IMAOs tales como linezolid o azul de metileno intravenoso también está contraindicado debido al riesgo incrementado de síndrome serotoninérgico

Menores de 18 años de edad.

Nuevas advertencias y precauciones especiales de uso

Antes de iniciar la terapia con un antidepresivo se deben investigar cuidadosamente los antecedentes psiquiátricos del paciente, incluyendo historia familiar y personal de suicidios y trastorno bipolar.

Úsese sólo por indicación y bajo vigilancia médica.

Pensamientos y Conductas Suicidas en Adolescentes y Adultos Jóvenes

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en adultos con trastorno depresivo mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:

a) Que la indicación sea hecha por médicos que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;

- b) Que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
- c) Que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial

Los pacientes con trastorno depresivo mayor (MDD), adultos y pediátricos, pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o la aparición de pensamientos y conductas suicidas (tendencia al suicidio) o cambios inusuales en la conducta, ya sea que estén tomando medicamentos antidepresivos o no, y este riesgo podría persistir hasta que ocurran remisiones de importancia. Se sabe que el suicidio es un riesgo de la depresión y algunos otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos son los principales factores pronóstico del suicidio. Sin embargo, por mucho tiempo ha habido gran preocupación respecto a si los antidepresivos pueden tener un papel de inducción del empeoramiento de la depresión y la emergencia de la tendencia al suicidio en ciertos pacientes durante la etapa inicial del tratamiento.

Los análisis combinados de ensayos a corto plazo controlados por placebo de fármacos antidepresivos (ISRS y otros) mostraron que estos fármacos elevan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas (tendencia al suicidio) en niños, adolescentes y jóvenes adultos (entre 18 y 24 años) con trastorno depresivo mayor (MDD) y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no demostraron un incremento en el riesgo de la tendencia al suicidio con el uso de antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años, mientras que hubo una reducción del riesgo con el uso de antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 65 años.

Los análisis combinados de ensayos controlados por placebo en niños y adolescentes que sufren MDD, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 24 ensayos a corto plazo de 9 fármacos antidepresivos en más de 4400 pacientes. Los análisis combinados de ensayos controlados por placebo en adultos con MDD u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 295 ensayos a corto plazo (duración promedio de 2 meses) de 11 fármacos antidepresivos en más de 77,000 pacientes. Hubo una variación considerable en el riesgo de la tendencia al suicidio entre los fármacos, pero una tendencia al incremento en pacientes jóvenes en el caso de casi todos los fármacos estudiados. Hubo diferencias en el riesgo absoluto de la tendencia al suicidio entre las diferentes indicaciones, con una mayor incidencia en el caso del MDD. El riesgo de las diferencias (fármaco vs. placebo), sin embargo, fue relativamente estable dentro del grupo etario y entre las indicaciones. Estas diferencias en el riesgo (diferencia fármaco – placebo en el

número de casos de tendencia al suicidio por 1000 pacientes tratados) son presentadas en la Tabla 3.

Tabla 3

Rango de Edad	Diferencia entre Fármaco-Placebo en cuanto al Número de Casos de Tendencia al Suicidio por 1000 Pacientes Tratados
	Aumentos comparados con Placebo
<18	14 casos adicionales
18-24	5 casos adicionales
	Disminuciones comparados con Placebo
25-64	1 caso menos
≥65	6 casos menos

No se reportaron suicidios en ninguno de los ensayos pediátricos. Sí hubo, sin embargo, suicidios en los ensayos con adultos, pero el número no fue suficiente para llegar a alguna conclusión sobre el efecto del fármaco respecto al suicidio.

Se desconoce si el riesgo de la tendencia al suicidio se extiende a su uso a largo plazo, es decir, después de varios meses. Sin embargo, hay evidencia importante en los ensayos de mantenimiento controlados por placebo en adultos con depresión respecto a que el uso de antidepresivos puede retrasar la recurrencia de la depresión.

Todos los pacientes tratados con antidepresivos por alguna indicación deben ser monitoreados de forma apropiada y observados muy de cerca para estar atentos al empeoramiento clínico, la tendencia al suicidio y cambios inusuales en la conducta, especialmente durante los primeros meses de la terapia con el fármaco, o cuando haya ajustes en la dosis, ya sea un incremento o una reducción.

Se han reportado los siguientes síntomas en pacientes adultos y pediátricos que están siendo tratados con antidepresivos para el trastorno depresivo mayor así como para otras indicaciones, psiquiátricas y no psiquiátricas, ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotriz), hipomanía y manía. Si bien no se ha establecido un vínculo entre la aparición de dichos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas, existe la preocupación de que dichos síntomas pueden ser considerados precursores de comportamientos suicidas emergentes.

Debe considerarse el cambio del régimen terapéutico, incluyendo la posible discontinuación del medicamento, en pacientes cuya depresión es persistentemente peor, o que están experimentando una tendencia emergente al suicidio o síntomas que pueden ser precursores de un empeoramiento de la depresión o una tendencia al suicidio, especialmente cuando estos síntomas son severos, abruptos al inicio, o no eran parte de los síntomas usuales del paciente.

Si se ha decidido discontinuar el tratamiento, el medicamento debe ser reducido gradualmente tan pronto como sea posible, pero teniendo en cuenta que la discontinuación puede estar asociada a ciertos síntomas

Las familias y los responsables del cuidado de los pacientes que están siendo tratados con antidepresivos para el trastorno depresivo mayor u otras indicaciones, psiquiátricas y no psiquiátricas, deben estar prevenidos sobre la necesidad de monitorear a los pacientes y estar atentos ante la emergencia de síntomas como agitación, irritabilidad, cambios inusuales en la conducta, y los demás síntomas antes descritos, así como la aparición de la tendencia al suicidio, y reportarlos de inmediato a los profesionales de la salud. Dicho monitoreo debe incluir la observación diaria por parte de las familias y los responsables del cuidado de los pacientes. Las prescripciones entregadas de CYMBALTA® deben ser por el menor número de cápsulas que sea consistente con el buen tratamiento del paciente, a fin de reducir el riesgo de una sobredosis.

La seguridad y eficacia de Cymbalta® no ha sido establecida en pacientes pediátricos menores de 18 años y su uso no está dirigido a este grupo etario.

Observación de Pacientes para la Identificación del Trastorno Bipolar

Un episodio de depresión mayor puede ser la manifestación inicial de un trastorno bipolar. Generalmente se cree (aunque no se ha establecido en ensayos controlados) que tratar tales episodios solo con un antidepresivo puede aumentar la posibilidad de que se precipite un episodio maníaco o mixto en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Se desconoce si alguno de los síntomas antes descritos representa esa conversión. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas depresivos deben ser debidamente observados para determinar si se encuentran en riesgo de un trastorno bipolar; dicha observación debe incluir el historial psiquiátrico detallado, incluyendo el historial familiar de suicidio, trastorno bipolar, y depresión. Se debe tomar en cuenta que Cymbalta® no ha sido aprobado para su uso en el tratamiento de la depresión bipolar.

Hepatotoxicidad

Ha habido reportes de insuficiencia hepática, a veces fatal, en pacientes tratados con Cymbalta®. Estos casos se han presentado como hepatitis con dolor abdominal, hepatomegalia, y elevación de los niveles de transaminasa a más de veinte veces el límite superior de lo normal con o sin ictericia, reflejando una tendencia combinada o hepatocelular del daño hepático. Se debe discontinuar Cymbalta® en pacientes que desarrollan ictericia u otra evidencia de disfunciones hepáticas clínicamente significativas y no se debe reanudar su uso a menos que se haya establecido otra causa.

También se han reportado casos de ictericia colestática con una elevación mínima de los niveles de transaminasa. Otros reportes posteriores a la comercialización indican que en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas o cirrosis se observó la elevación de las transaminasas, bilirrubina, y fosfatasa alcalina.

Cymbalta® aumentó el riesgo de la elevación de los niveles de las transaminasas séricas en los ensayos clínicos del programa de desarrollo. Las elevaciones de las transaminasas hepáticas resultaron en la discontinuación de un 0.3% (92/34,756) de pacientes tratados con Cymbalta®. En la mayoría de pacientes, el tiempo promedio para la detección de la elevación de la transaminasa fue de aproximadamente dos meses. En los ensayos en adultos, controlados por placebo para cualquier indicación, en pacientes con valores normales y anormales ALT en el punto de inicio, se produjo un incremento de ALT de más de 3 veces el límite superior normal en 1.25% (144/11,496) de los pacientes tratados con Cymbalta® en comparación con un 0.45% (39/8716) de los pacientes tratados con placebo. En los estudios controlados por placebo usando un diseño de dosis fija, hubo evidencia de una relación de respuesta a la dosis respecto al aumento de los valores de ALT y AST de más de 3 veces el límite superior normal y de más de 5 veces el límite superior normal, respectivamente.

Ya que es posible que Cymbalta® y el alcohol interactúen produciendo un daño hepático o que Cymbalta® agrave las enfermedades hepáticas pre-existentes, Cymbalta® no debe ser prescrito a pacientes que consuman alcohol de manera considerable o con evidencia de una enfermedad hepática crónica.

Hipotensión Ortostática, Caídas y Síncope

Se han reportado casos de hipotensión ortostática, caídas y síncope con dosis terapéuticas de Cymbalta®. El síncope y la hipotensión ortostática tienden a ocurrir dentro de la primera semana de terapia, pero pueden también ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con Cymbalta®, especialmente después

de incrementar las dosis. El riesgo de caída parece estar relacionado con el grado de disminución ortostática de la tensión arterial, así como otros factores que pueden aumentar el riesgo subyacente de caídas.

En un análisis de los pacientes de todos los estudios controlados con placebo, los pacientes tratados con Cymbalta® reportaron una mayor tasa de caídas en comparación con los pacientes tratados con placebo. El riesgo parece estar relacionado con la presencia de disminución ortostática de la tensión arterial. El riesgo de disminución de la tensión arterial puede ser mayor en pacientes que toman simultáneamente medicamentos que inducen la hipotensión ortostática (tales como antihipertensivos) o son potentes inhibidores del CYP1A2 y en pacientes que toman Cymbalta® en dosis superiores a 60 mg al día. Se debe considerar la disminución de la dosis o discontinuar Cymbalta® en pacientes que experimentan hipotensión ortostática sintomática, caídas y/o síncope durante la terapia con Cymbalta®

El riesgo de caída también pareció ser proporcional al riesgo subyacente de un paciente de caídas y pareció aumentar constantemente con la edad. Como los pacientes de edad avanzada tienden a tener un mayor riesgo subyacente a caídas debido a una mayor prevalencia de factores de riesgo tales como el uso de múltiples medicamentos, comorbilidad médica y trastornos de la marcha, el impacto del aumento de la edad por sí solo no está claro. Se han reportado caídas con consecuencias graves, como fracturas óseas y hospitalizaciones

Síndrome Serotoninérgico

Se ha reportado desarrollo de síndrome serotoninérgico que representan un peligro potencial para la vida con el uso de IRSN e ISRS, incluyendo el tratamiento solo con Cymbalta®, pero principalmente con el uso combinado de otros fármacos serotoninérgicos (incluyendo triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptófano, buspirona, anfetaminas y Hierba de San Juan) y con fármacos que dificultan el metabolismo de la serotonina (particularmente IMAO, ambos aquellos que intentan tratar desórdenes psiquiátricos y también otros como la linezolida y el azul de metileno intravenoso).

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (p.ej., agitación, alucinaciones, delirium, y coma), inestabilidad autónoma (p.ej., taquicardia, tensión arterial lábil, mareos, diaforesis, enrojecimiento, hipertermia), síntomas neuromusculares (p. ej., temblores, rigidez, mioclonus, hiperreflexia, descoordinación), convulsiones y/o síntomas gastrointestinales (p.ej.,

náusea, vómitos, diarrea). Los pacientes deben ser monitoreados para detectar la aparición del síndrome serotoninérgico.

El uso concomitante de Cymbalta® con IMAOs que intentan tratar desórdenes psiquiátricos está contraindicado. Cymbalta® tampoco debe ser iniciado en pacientes que están siendo tratados con IMAOs tales como linezolida o azul de metileno intravenoso. Todos los reportes con azul de metileno que proporcionan información sobre la vía de administración incluyen administración intravenosa en un rango de dosis que va de 1mg/kg a 8 mg/kg. No hay reportes que indiquen administración de azul de metileno por otras vías (tal como tabletas orales o inyección tisular local) o a dosis menores. Podrían haber circunstancias donde sea necesario iniciar un tratamiento con un IMAO tal como linezolida o azul de metileno intravenoso en un paciente que está tomando Cymbalta®. Cymbalta® debe ser discontinuado antes de iniciar el tratamiento con el IMAO.

Si el uso concomitante de Cymbalta® con otras drogas serotoninérgicas incluyendo triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, buspirona, triptófano, anfetaminas y Hierba de San Juan está clínicamente garantizado, entonces los pacientes deben ser advertidos del potencial riesgo incrementado para síndrome serotoninérgico, especialmente durante el inicio del tratamiento y cuando se aumenten las dosis. El tratamiento con Cymbalta® y cualquier agente serotoninérgico debe ser discontinuado de inmediato en caso ocurriesen los eventos antes mencionados e iniciar un tratamiento sintomático de soporte.

Sangrado Anormal

Los ISRS e IRSN, incluyendo Cymbalta® pueden elevar el riesgo de episodios de sangrado. El uso concomitante del ácido acetil salicílico, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, warfarina y otros anticoagulantes pueden sumarse a este riesgo. Los reportes de casos y los estudios epidemiológicos (caso-control y diseño de cohorte) han demostrado una asociación entre el uso de fármacos que interfieren con la recaptación de la serotonina y la ocurrencia de hemorragias gastrointestinales. Los episodios de hemorragia relacionados al uso de ISRS e IRSN van desde equimosis, hematomas, epistaxis y petequias hasta hemorragias potencialmente fatales.

Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de hemorragias asociadas al uso concomitante de Cymbalta® y AINEs, ácido acetil salicílico, u otros fármacos que afectan la coagulación.

Reacciones Dermatológicas Severas

Durante el tratamiento con Cymbalta® pueden producirse reacciones dermatológicas severas, incluyendo el eritema multiforme y el Síndrome Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés). El índice de reporte de SJS asociado al uso de Cymbalta® excede la tasa de incidencia en los antecedentes de la población general para los casos de esta seria reacción dermatológica (1 a 2 casos por cada millón de personas por año). Por lo general se acepta que el índice de reporte esté subestimado debido a la baja incidencia de reportes.

Se debe discontinuar el uso de Cymbalta® ante la primera aparición de ampollas, erupciones cutáneas con descamación, erosiones mucosas, o cualquier otra señal de hipersensibilidad en caso no se haya identificado otra etiología.

Discontinuación del Tratamiento con Cymbalta®

Los síntomas que causan la discontinuación se han evaluado de manera sistemática en pacientes que toman Cymbalta®. Luego de su discontinuación abrupta o reducción gradual en adultos en ensayos clínicos controlados por placebo, ocurrieron los siguientes síntomas en un 1% de pacientes o más y a un índice significativamente mayor en pacientes tratados con Cymbalta® en comparación con los que fueron discontinuados del placebo: mareos, náusea, cefalea, parestesia, fatiga, vómito, irritabilidad, insomnio, diarrea, ansiedad e hiperhidrosis.

Durante la comercialización de otros ISRS e IRSN (inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina), han habido reportes espontáneos de eventos adversos que ocurren luego de la discontinuación de estos fármacos, especialmente cuando es abrupta, incluyendo los siguientes: estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareo, disturbios sensoriales (p.ej., parestesias tales como sensación de shocks eléctricos), ansiedad, confusión, cefalea, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus, y convulsiones. Aunque estos eventos son normalmente espontáneos, algunos han sido reportados como severos.

Los pacientes deben ser monitoreados ante estos síntomas al discontinuar el tratamiento con Cymbalta®. Se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar de una suspensión abrupta siempre que sea posible. Si ocurriesen síntomas intolerables luego de reducir la dosis o al discontinuar el tratamiento, entonces se puede considerar reanudar la dosis previamente prescrita. Posteriormente, el médico puede continuar reduciendo la dosis, pero a un índice más gradual

Activación de Manía/Hipomanía

En los ensayos controlados por placebo en adultos entre pacientes con trastorno depresivo mayor, se reportó la activación de casos de manía o hipomanía en un 0.1% (4/3779) de pacientes tratados con Cymbalta® y un 0.04% (1/2536) de pacientes tratados con placebo. No se reportó ninguna activación de manía o hipomanía en casos de ensayos controlados por placebo para pacientes con Dolor Neuropático Periférico de origen Diabético, Trastorno de Ansiedad Generalizada, Fibromialgia, o Dolor Musculoesquelético Crónico. En una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo, tratados con otros fármacos comercializados efectivos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, se reportó la activación de casos de manía o hipomanía. Como con estos otros agentes, Cymbalta® debe ser usado cuidadosamente en pacientes con un historial de manía.

Glaucoma de Ángulo Estrecho

La dilatación de las pupilas, que se produce tras el uso de muchos medicamentos antidepresivos incluyendo Cymbalta®, puede desencadenar un ataque de ángulo estrecho en un paciente con ángulo estrecho anatómico que no tiene una iridectomía patente.

Convulsiones

Cymbalta® no se ha evaluado de manera sistemática en pacientes con un trastorno de convulsiones, y dichos pacientes han sido excluidos de los estudios clínicos. En ensayos clínicos controlados por placebo en adultos, las convulsiones ocurrieron en un 0,02% (3/12.722) de pacientes tratados con Cymbalta® y un 0,01% (1/9513) de pacientes tratados con placebo. Cymbalta® debe ser prescrito con cuidado en pacientes con un historial de trastorno de convulsiones.

Efectos Sobre la Tensión Arterial

En ensayos clínicos en adultos controlados por placebo por indicaciones desde el inicio hasta el final, el tratamiento con Cymbalta® estuvo asociado a aumentos promedio de 0.5 mm Hg para la tensión arterial sistólica y 0.8 mm Hg para la tensión arterial diastólica en comparación con la reducción promedio de 0.6 mm Hg en la sistólica y 0.3 mm Hg en la diastólica en pacientes tratados con placebo. No hubo ninguna diferencia significativa en la frecuencia de la tensión arterial alta sostenida (3 visitas consecutivas). En un estudio clínico farmacológico diseñado para evaluar los efectos de CYMBALTA® sobre varios parámetros, incluyendo la presión sanguínea en dosis supraterapéuticas con una titulación acelerada de la dosis, hubo evidencia de aumentos en la tensión arterial supina en dosis superiores a 200 mg dos veces al día. Con la dosis diaria más alta de 200 mg dos veces al día, el aumento en el índice promedio del pulso fue de 5.0 a 6.8 latidos y

los aumentos de la tensión arterial promedio fueron de 4.7 a 6.8 mm Hg (sístole) y 4.5 a 7 mm Hg (diástole) hasta 12 horas después de administrada la dosis.

Se debe tomar la tensión arterial antes de iniciar el tratamiento y de forma periódica durante el mismo

Interacciones Medicamentosas Clínicamente Importantes

Tanto el CYP1A2 como el CYP2D6 son responsables del metabolismo de Cymbalta®

Potencial de que Cymbalta® se vea afectada por otros fármacos

☐ Inhibidores del CYP1A2: Se debe evitar la coadministración de CYMBALTA® con potentes inhibidores del CYP1A2

☐ Inhibidores del CYP2D6: Ya que el CYP2D6 está involucrado en el metabolismo de la duloxetina, se espera que el uso concomitante de CYMBALTA® con potentes inhibidores del CYP2D6 dé como resultado, y así sucede, mayores concentraciones (en un promedio de 60%) de CYMBALTA®

Potencial de CYMBALTA® para afectar a otros fármacos

☐ Fármacos metabolizados por CYP2D6: Se debe tener sumo cuidado al coadministrar CYMBALTA® con fármacos que son altamente metabolizados por CYP2D6 y que tienen un índice terapéutico limitado, incluyendo ciertos antidepresivos (antidepresivos tricíclicos [ATCs], tales como la nortriptilina, la amitriptilina y la imipramina), fenotiazinas y antiarrítmicos del Tipo 1C (p.ej., propafenona, flecainida). Es posible que se deban monitorear las concentraciones de plasma de ATC y la dosis de los ATC puede necesitar reducirse si un ATC es coadministrado con Cymbalta®. Debido al riesgo de serias arritmias ventriculares y muerte súbita potencialmente asociadas a los altos niveles de plasma en la tioridazina, Cymbalta® y tioridazina no deben ser administrados en combinación

Otras interacciones medicamentosas clínicamente importantes

☐ Alcohol: El uso concomitante de Cymbalta® con el consumo constante de alcohol puede estar asociado a un daño hepático severo. Por esta razón, Cymbalta® no debe ser prescrito a pacientes que consuman alcohol de manera considerable

☐ Fármacos que actúan sobre el SNC: Considerando los efectos primarios de Cymbalta® sobre el SNC, éste debe ser usado con cautela cuando es combinado con otros fármacos en el tratamiento del sistema nervioso central, incluyendo aquéllos con un mecanismo de acción similar

Hiponatremia

La hiponatremia puede ocurrir como resultado del tratamiento con ISRS e IRSN, incluyendo Cymbalta®. En muchos casos, esta hiponatremia aparece como el resultado del síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SSIHAD). Se han reportado casos de sodio en el suero a niveles menores de 110 mmol/L que aparentemente eran reversibles al discontinuar Cymbalta®. Los pacientes ancianos pueden encontrarse en un mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con ISRS e IRSN. Asimismo, los pacientes que toman diuréticos o que por otras razones poseen volúmenes menores pueden encontrarse en un mayor riesgo. La discontinuación de Cymbalta® se debe considerar en pacientes con hiponatremia sintomática y se debe implementar además una apropiada intervención médica.

Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen cefalea, dificultad para concentrarse, dificultad en la memoria, confusión, debilidad, e inestabilidad, los cuales pueden producir caídas. Casos más severos y/o agudos se han asociado a alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paros respiratorios, y muerte.

Uso en Pacientes con una Enfermedad Concomitante

La experiencia clínica de Cymbalta® en pacientes con una enfermedad concomitante sistémica es limitada. No existe información sobre el efecto que las alteraciones en la motilidad gástrica pueden tener sobre la estabilidad del recubrimiento entérico de CYMBALTA®. En condiciones extremadamente ácidas, Cymbalta®, sin la protección de su recubrimiento entérico, puede sufrir una hidrólisis y formar naftol. Se debe tener mucho cuidado al usar Cymbalta® en pacientes con condiciones que puedan retrasar el vaciado gástrico (p.ej., algunos diabéticos).

CYMBALTA® no ha sido evaluado de manera sistemática en pacientes con un historial reciente de infarto del miocardio o una enfermedad inestable de la arteria coronaria. Los pacientes con estos diagnósticos normalmente fueron excluidos de los estudios clínicos durante las pruebas de pre comercialización del producto.

Insuficiencia Hepática: Evitar el uso en pacientes con enfermedad hepática crónica o cirrosis

Insuficiencia renal severa: Evitar el uso en pacientes con insuficiencia renal severa, tasa de filtración glomerular (GFR) <30 mL/min. En pacientes con una enfermedad renal en su etapa final (requieren diálisis) se observa un incremento de las concentraciones plasmáticas de Cymbalta® especialmente de sus metabolitos

Control glucémico de pacientes con diabetes: Tal como se observó en ensayos de DPNP, el tratamiento con CYMBALTA® perjudica el control glucémico de algunos pacientes diabéticos. En tres ensayos clínicos de CYMBALTA® para el tratamiento del dolor neuropático asociado a la neuropatía diabética periférica, la duración promedio de la diabetes fue de aproximadamente 12 años, el nivel promedio de glucosa en la sangre en ayunas en un inicio era de 176 mg/dL, y la hemoglobina A1c (HbA1c) promedio en un inicio era 7,8%. En la semana 12 de la fase del tratamiento agudo de estos estudios, Cymbalta® estuvo asociado a un ligero incremento en el nivel promedio de la glucosa en la sangre en ayunas en comparación con el placebo. En la fase de extensión de estos estudios, la cual duró 52 semanas, el nivel promedio de glucosa en la sangre en ayunas aumentó en 12 mg/dL en el grupo que tomó Cymbalta® y disminuyó 11,5 mg/dL en el grupo de atención de rutina. La HbA1c aumentó en 0,5% en el grupo CYMBALTA® y 0,2% en los grupos de atención de rutina.

Retención y Vacilación Urinaria

Cymbalta® pertenece a una clase de fármacos de los cuales se sabe que afectan la resistencia uretral. Si se desarrollan síntomas de vacilación urinaria durante el tratamiento con Cymbalta®, debe considerarse la posibilidad de que puedan estar relacionados al fármaco.

En la experiencia post comercial, se observaron casos de retención urinaria. En algunos casos de retención urinaria asociada al uso de Cymbalta®, se necesitó hospitalizar al paciente o realizar un cateterismo.

Pruebas de Laboratorio

No se recomienda ninguna prueba específica de laboratorio.

Uso en Poblaciones Específicas

Embarazo

Categoría de Embarazo C

Resumen de Riesgos: No hay estudios adecuados y bien controlados de la administración de Cymbalta® en mujeres embarazadas. En estudios en animales con duloxetine, los pesos fetales disminuyeron pero no hubo evidencia de teratogenicidad en ratas y conejas preñadas a dosis orales administradas hasta 4 y 7 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 120 mg/día, respectivamente durante el periodo de organogénesis. Cuando se administró duloxetine por vía oral a una dosis de 2 veces la DMRH a ratas embarazadas durante la gestación y lactancia, se disminuyeron el peso al nacer y la

supervivencia de 1 día postnatal de las crías. A esta dosis, se observó comportamientos compatibles con mayor reactividad, como el aumento de la respuesta de sobresalto al ruido y la disminución de la habituación a la actividad locomotora. No se afectó de manera adversa el crecimiento post-destete. Cymbalta® se debe utilizar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Consideraciones Clínicas

Reacción Adversa Fetal/Neonatal - Recién nacidos expuestos durante el embarazo a la serotonina - inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina (ISRN) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) han desarrollado complicaciones que requieren hospitalización prolongada, asistencia respiratoria, y alimentación por sonda, que pueden surgir inmediatamente tras el nacimiento. Los hallazgos clínicos reportados han incluido problemas respiratorios, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad en la temperatura, dificultad para comer, vómitos, hipoglicemia, hipotonía, hipertoniá, hiperreflexia, temblores, nerviosismo, irritabilidad, y llanto constante. Estas características son consistentes con un efecto tóxico directo de los ISRS o IRNS o, posiblemente, un síndrome de discontinuación del fármaco. Se debe considerar que, en algunas ocasiones, el caso clínico es consistente con el síndrome serotoninérgico

Datos

Datos en animales: En estudios de reproducción con animales, se ha demostrado que la duloxetina tiene efectos adversos sobre el embrión/feto y el desarrollo postnatal.

Cuando de manera oral se administró duloxetina a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis, no hubo evidencia de teratogenicidad con dosis de hasta 45 mg/kg/día (4 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 120 mg/día sobre una base de mg/m², en ratas; 7 veces la DMRH en conejos hembra). No obstante, los pesos fetales disminuyeron con esta dosis, con una dosis sin efecto de 10 mg/kg/día aproximadamente igual a la DMRH en ratas; 2 veces la DMRH en conejos hembra.

Cuando se administró duloxetina de manera oral a ratas preñadas durante el período de gestación y lactancia, la sobrevivencia de las crías en la etapa post parto a 1 día y el peso corporal de las crías al momento del nacimiento y durante la lactancia disminuyeron con una dosis de 30 mg/kg/día (2 veces la DMRH); la dosis sin efecto fue de 10 mg/kg/día. Además, se observaron conductas

consistentes con el aumento de la reactividad, tales como más respuestas de manera sobresaltada a ruidos y pérdida del hábito a las actividades locomotrices, en crías después de la exposición materna con 30 mg/kg/día. El crecimiento posterior al destete y el rendimiento reproductivo de la progenie no se vieron afectados de manera adversa por el tratamiento con duloxetine de las madres.

Madres Lactantes

Resumen de Riesgos

Cymbalta® está presente en la leche humana. En un estudio publicado, se administró Cymbalta® a mujeres lactantes que estaban destetando a sus infantes. En el estado de equilibrio, la concentración de Cymbalta® en la leche materna fue de aproximadamente 25% de la del plasma materno. La dosis diaria estimada de un infante fue de aproximadamente 0,14% de la dosis materna. Los beneficios de la alimentación con leche materna para la salud y el desarrollo deben considerarse junto con la necesidad clínica de Cymbalta® para la madre y cualquier efecto adverso potencial del medicamento o de la condición materna subyacente sobre el infante. Tener precaución al administrar Cymbalta® a una mujer lactante.

Datos

La disposición de Cymbalta® fue estudiada en 6 madres lactantes que tenían por lo menos 12 semanas de post parto y que habían escogido a destetar a sus infantes. Se les administró 40 mg de Cymbalta® dos veces al día durante 3.5 días. A una media de 3 horas después de la dosis se produjo la concentración pico medida en la leche materna. La cantidad de Cymbalta® en la leche materna fue de aproximadamente 7mcg/día con esta dosis; la dosis diaria estimada para el infante fue de aproximadamente 2 mcg/Kg/día. No se examinó la presencia de metabolitos de Cymbalta® en la leche materna.

Uso Pediátrico

Trastorno de Ansiedad Generalizada: Se demostró la eficacia en pacientes con edades comprendidas entre 7 a 17 años en un estudio de 10 semanas de duración controlado por placebo. El estudio incluyó 272 pacientes pediátricos con GAD de los cuales el 47% tenían entre 7 a 11 años de edad. Cymbalta® demostró superioridad sobre el placebo, según lo medido por una mejora mayor en la Escala de Evaluación de la Ansiedad Pediátrica (PARS, por sus siglas en inglés) para puntaje de gravedad de GAD. No se estableció la seguridad y la efectividad en pacientes pediátricos menores de 7 años de edad.

Trastorno Depresivo Mayor: No fue demostrada eficacia en dos estudios controlados por placebo de 10 semanas de duración en 800 pacientes pediátricos

con MDD con edades comprendidas entre 7 y 17 años. Ni Cymbalta® ni un control activo (indicado para el tratamiento de depresión en pacientes pediátricos), fue superior al placebo. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cymbalta® en pacientes pediátricos menores de 7 años.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos incluyeron náusea, dolor de cabeza, disminución de peso y dolor abdominal. Se ha observado disminución del apetito y pérdida de peso en asociación con el uso de ISRS y IRSNs. Se debe realizar monitoreo regular de peso y talla en niños y adolescentes tratados con IRSN tal como Cymbalta®

Datos en Animales: La administración de duloxetina a ratas jóvenes desde el día 21 (destete) hasta el día 90 (adulto) resultó en una disminución del peso corporal que persistió hasta su adultez, pero se recuperó cuando el tratamiento fue discontinuado; ligero retraso (~ 1.5 días) en la maduración sexual en hembras, sin ningún efecto en la fertilidad; y un retraso en el aprendizaje de tareas complejas en la adultez, lo cual no fue observado luego que el tratamiento fue discontinuado. Estos efectos fueron observados a altas dosis de 45 mg/kg/día (2 veces la DMRH para un niño); el nivel de no efecto fue a 20 mg/kg/día ($\approx$ 1 vez la DMRH para un niño).

Uso Geriátrico

De los 2.418 pacientes en estudios clínicos para Trastorno Depresivo Mayor previos a la comercialización de CYMBALTA®, un 5,9% (143) tenían 65 años de edad o más. De los 1.041 pacientes en estudios previos a la comercialización para Dolor Crónico en la Zona Lumbar, un 21,2% (221) tenían 65 años de edad o más. De los 487 pacientes en estudios previos a la comercialización para Osteoartritis, un 40,5% (197) tenían 65 años de edad o más. De los 1,074 pacientes en estudios previos a la comercialización para Dolor Neuropático Periférico de origen Diabético, un 33% (357) tenían 65 años de edad o más. De los 1,761 pacientes en estudios previos a la comercialización para Fibromialgia un 7,9% (140) tenían 65 años de edad o más. Diferencias generales en la seguridad o efectividad no fueran comúnmente observadas entre estos sujetos y sujetos más jóvenes en los estudios para Trastorno Depresivo Mayor, Trastorno Ansiedad Generalizada, Dolor Neuropático Periférico de origen Diabético, Fibromialgia, Osteoartritis y Dolor Crónico en la Zona Lumbar, sin embargo, no se puede descartar la mayor sensibilidad de algunos individuos mayores. Se han asociado los ISRS y los IRNS, incluso CYMBALTA® con casos de hiponatremia clínicamente significativa en pacientes de edad avanzada, así que pueden tener un mayor riesgo de presentar este evento adverso

En un análisis de datos de todos los estudios controlados por placebo, los pacientes tratados con CYMBALTA® reportaron una mayor tasa de caídas en comparación con los pacientes tratados con placebo. El aumento del riesgo parece ser proporcional al riesgo subyacente de un paciente de caídas. El riesgo subyacente parece aumentar progresivamente con la edad. Como los pacientes de edad avanzada tienden a tener una mayor prevalencia de factores de riesgos de caídas, tales como medicamentos, comorbilidad médica y trastornos de la marcha, el impacto del aumento de la edad por si solo para las caídas durante el tratamiento con Cymbalta® no está claro. Se han reportado caídas con consecuencias graves, como fracturas óseas y hospitalizaciones

Se compararon las farmacocinéticas de la duloxetina después de una dosis única de 40 mg en mujeres sanas de edad avanzada (de 65 a 77 años de edad) y en mujeres sanas de mediana edad (de 32 a 50 años de edad). No hubo diferencia en la Cmax, sin embargo, la AUC de la duloxetina fue un poco (cerca de 25%) superior y la vida media fue aproximadamente 4 horas más en mujeres de edad avanzada. Los análisis farmacocinéticos en la población sugieren que los valores típicos para la depuración disminuyen aproximadamente un 1% cada año de edad entre los 25 y 75 años de edad; pero la edad como factor predictivo solo cuenta para un pequeño porcentaje de variabilidad entre un paciente y otro. Los ajustes a las dosis con base en la edad del paciente no son necesarios.

Género

La vida media de la duloxetina es similar en hombres y mujeres. No son necesarios los ajustes a las dosis en base al género.

Fumadores

La biodisponibilidad (AUC) de la duloxetina parece reducirse en aproximadamente un tercio en fumadores. No se recomiendan las modificaciones de las dosis en el caso de fumadores.

Raza

No se ha realizado un estudio farmacocinético específico para investigar variaciones en distintas etnias.

Insuficiencia Hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática clínicamente evidente han disminuido el metabolismo de la duloxetina y la eliminación. Después de una sola dosis de 20 mg de Cymbalta®, 6 pacientes cirróticos con una insuficiencia hepática moderada

(escala de Child-Pugh, clases B) tuvieron una depuración promedio de la duloxetina plasmática de aproximadamente un 15% de la correspondiente a sujetos sanos de la misma edad y género, con un aumento de 5 veces la exposición promedio (AUC). Aunque los niveles de C_{max} fueron similares en los pacientes cirróticos a los normales, la vida media fue más o menos 3 veces más extensa

Insuficiencia Renal Severa

Existe información limitada sobre los efectos de la duloxetina en pacientes con deficiencia renal en su etapa final (ESRD, por sus siglas en inglés). Después de una sola dosis de 60 mg de duloxetina, los valores de C_{max} y AUC fueron aproximadamente 100% mayores en pacientes con una enfermedad renal en su etapa final que reciben hemodiálisis intermitente crónica que en pacientes con funciones renales normales. La vida media en eliminación, sin embargo, fue similar en ambos grupos. Las AUCs de los mayores metabolitos circulantes, 4-hidroxi duloxetina glucuronida y 5-hidroxi, 6-sulfato de duloxetina metoxia, en gran parte excretada en la orina, fueron de aproximadamente 7-9 veces mayor y se espera que aumenten más con dosis múltiples. Los análisis farmacocinéticos en la población sugieren que los grados leves a moderados de insuficiencia renal (ClCr 30-80 mL/min estimado) no tienen un efecto significativo sobre la depuración aparente de la duloxetine

Nuevas Reacciones Adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves están descritas abajo y en otras secciones del prospecto (inserto):

Pensamientos y Comportamientos Suicidas en Niños, Adolescentes y Jóvenes Adultos

Hepatotoxicidad

Hipotensión Ortostática, Caídas y Síncope

Síndrome Serotoninérgico

Sangrado Anormal

Reacciones Dermatológicas Severas

Discontinuación del tratamiento con Cymbalta®

Activación de Manía/Hipomanía - Glaucoma de Ángulo Estrecho

Convulsiones

Efectos sobre la Tensión Arterial

Interacciones Medicamentosas Clínicamente Importantes

Hiponatremia

Retención y Vacilación Urinaria

Fuentes de Información de los Ensayos Clínicos

Ya que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones sumamente variantes, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar los índices observados en la práctica. Las frecuencias establecidas de las reacciones adversas representan la proporción de individuos que experimentaron, al menos una vez, una reacción adversa como producto del tratamiento del tipo enumerado. Se consideró que una reacción era producto del tratamiento si ocurría por primera vez o empeoraba al recibir la terapia después de la evaluación inicial. Las reacciones reportadas durante los estudios no fueron causadas necesariamente por la terapia, y las frecuencias no reflejan la impresión del investigador (evaluación) de causalidad.

Adultos: La información descrita a continuación refleja la exposición a duloxetine en ensayos controlados por placebo para MDD (N=3779), GAD (N=1018), OA (N=503), CLBP (N=600), DPNP (N=906), y FM (N=1294). La población estudiada tenía entre 17 y 89 años de edad; 65,7%, 60,8%, 60,6%, 42,9%, y 94,4% mujeres; y 81,8%, 72,6%, 85,3 %, 74,0%, y 85,7% de raza blanca para MDD, GAD, OA y CLBP, DPNP, y FM, respectivamente. La mayoría de los pacientes recibió dosis totales de 60 a 120 mg diarias. La información a continuación no incluye los resultados de los ensayos para la evaluación de la eficacia de Cymbalta® en pacientes ≥65 años de edad para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada; sin embargo, las reacciones adversas observadas en la muestra geriátrica fueron comúnmente similares a las reacciones adversas en la población adulta general.

Niños y Adolescentes: La información a continuación refleja la exposición de pacientes pediátricos a Cymbalta® en estudios controlados por placebo de 10 semanas para MDD (N=341) y GAD (N=135). La población estudiada (N=476) tenía entre 7 y 17 años de edad con 42,4% de los niños con edades entre 7 y 11 años, un 50,6% mujeres, y un 68,6% blancos. Los pacientes recibieron de 30 a 120 mg por día durante los estudios de tratamiento agudo controlados por placebo. Informaciones adicionales provienen del total general de 822 pacientes pediátricos (de 7 a 17 años de edad) con un 41,7% de los niños con edades entre 7 y 11 años y un 51,8% de mujeres expuestas a CYMBALTA® en estudios para MDD y GAD hasta 36 semanas de duración, en los que la mayoría de los pacientes recibieron de 30 a 120 mg al día.

Reacciones Adversas Reportadas como Razones para Discontinuar el Tratamiento en Ensayos en Adultos Controlados por Placebo

Trastorno Depresivo Mayor: Aproximadamente un 8,4% (319/3779) de los pacientes que recibieron Cymbalta® en ensayos controlados por placebo para Trastorno Depresivo Mayor discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con un 4,6% (117/2536) de los pacientes que recibieron placebo. Las náuseas (1,1% con CYMBALTA®, 0,4% con placebo) fueron la única reacción adversa común reportada como razón para discontinuar el tratamiento y se consideró que estaba relacionada al fármaco (es decir, la discontinuación ocurrió en al menos un 1% de los pacientes tratados con CYMBALTA® y a un índice de por lo menos el doble del placebo).

Trastorno de Ansiedad Generalizada: Aproximadamente un 13,7% (139/1018) de los pacientes que recibieron Cymbalta® en los ensayos controlados por placebo para Trastorno de Ansiedad Generalizada discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con un 5,0% (38/767) que recibió el placebo.

Las reacciones adversas comunes reportadas como razón para discontinuar el tratamiento y que se consideraron que estaban relacionadas al fármaco (según definición anterior) incluyen náuseas (3,3% con Cymbalta®, 0,4% con placebo), mareo (1,3% con Cymbalta®, 0,4% con placebo).

Dolor Neuropático Periférico de origen Diabético: Aproximadamente un 12,9% (117/906) de los pacientes que recibieron Cymbalta® en ensayos controlados por placebo para el Dolor Neuropático Periférico de origen Diabético discontinuó el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con un 5,1% (23/448) que recibió el placebo. Las reacciones adversas comunes reportadas como razón para discontinuar el tratamiento y que se consideraron que estaban relacionadas al fármaco (según definición anterior) incluyen náuseas (3,5% con Cymbalta®, 0,7% con placebo), mareo (1,2% con Cymbalta®, 0,4% con placebo) y somnolencia (1,1% con Cymbalta®, 0,0% con placebo).

Fibromialgia: Aproximadamente un 17,5% (227/1294) de los pacientes que recibió Cymbalta® en ensayos de 3 a 6 meses controlados por placebo para la FM discontinuó el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con un 10,1% (96/955) que recibió placebo. Las reacciones adversas comunes reportadas como razón para discontinuar el tratamiento y que se consideraron que estaban relacionadas al fármaco (según definición anterior) incluyen náuseas (2,0% con

Cymbalta®, 0,5% con placebo), cefalea (1,2% con Cymbalta®, 0,3% con placebo), somnolencia (1,1% con Cymbalta®, 0,0% con placebo), y fatiga (1,1% con Cymbalta®, 0,1% con placebo).

Dolor Crónico causado por la Osteoartritis: Aproximadamente un 15.7% (79/503) de los pacientes que recibió Cymbalta® en ensayos de 13 semanas controlados por placebo para el dolor crónico causado por la OA discontinuó el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con un 7.3% (37/508) que recibió placebo. Las reacciones adversas comunes reportadas como razón para discontinuar el tratamiento y que se consideraron que estaban relacionadas al fármaco (según definición anterior) incluyen náuseas (2.2% con Cymbalta®, 1.0% con placebo).

Dolor Crónico en la Zona Lumbar: Aproximadamente un 16.5% (99/600) de los pacientes que recibió Cymbalta® en ensayos de 13 semanas controlados por placebo para el CLBP discontinuó el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con un 6.3% (28/441) que recibió placebo. Las reacciones adversas comunes reportadas como razón para discontinuar el tratamiento y que se consideraron que estaban relacionadas al fármaco (según definición anterior) incluyen náuseas (3.0% con Cymbalta®, 0.7% con placebo), y somnolencia (1.0% con Cymbalta®, 0.0% con placebo).

Reacciones Adversas Más Comunes en Adultos

Ensayos Combinados para Todas las Indicaciones: Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Cymbalta® (incidencia de al menos un 5% y al menos el doble de la incidencia en pacientes que reciben placebo) fueron náuseas, boca seca, somnolencia, estreñimiento, pérdida de apetito, e hiperhidrosis.

Dolor neuropático periférico de origen diabético: Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Cymbalta® (según definición anterior) fueron náuseas, somnolencia, pérdida de apetito, estreñimiento, hiperhidrosis, y boca seca.

Fibromialgia: Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Cymbalta® (según definición anterior) fueron náuseas, boca seca, estreñimiento, somnolencia, pérdida de apetito, hiperhidrosis, y agitación.

Dolor Crónico causado por la Osteoartritis: Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Cymbalta® (según definición anterior) fueron náuseas, fatiga, estreñimiento, boca seca, insomnio, somnolencia y mareos.

Dolor Crónico en la zona Lumbar: Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Cymbalta® (según definición anterior) fueron náuseas, boca seca, insomnio, somnolencia, estreñimiento, mareo, y fatiga.

Otras Reacciones Adversas Observadas Durante la Evaluación de Ensayos Clínicos Antes y Después de la Comercialización de Cymbalta® en Adultos

A continuación, se detalla una lista de las reacciones adversas emergentes durante el tratamiento, reportadas por los pacientes tratados con CYMBALTA® en ensayos clínicos. En los ensayos clínicos de todas las indicaciones, 34.756 pacientes fueron tratados con CYMBALTA®. De estos, un 26,9% (9337) tomaron CYMBALTA® durante al menos 6 meses, y un 12,4% (4317) durante al menos un año. La siguiente lista no tiene como fin incluir reacciones (1) ya incluidas en tablas anteriores ni en indicaciones que figuran en alguna otra parte del etiquetado, (2) donde el fármaco era una causa remota, (3) muy generales que casi no brindaban información, (4) que no se consideraron tener implicaciones clínicas significativas, o (5) que ocurrían a un índice igual o menor que con el placebo.

Las reacciones están categorizadas según el sistema orgánico de acuerdo a las siguientes definiciones: reacciones adversas frecuentes son aquéllas que ocurren en al menos 1/100 pacientes; reacciones adversas no frecuentes son aquéllas que ocurren en 1/100 a 1/1000 pacientes; reacciones esporádicas son aquéllas que ocurren en menos de 1/1000 pacientes.

Trastornos Cardíacos: Frecuente: palpitaciones; Infrecuente: infarto del miocardio y taquicardia.

Trastornos del Oído y Laberinto: Frecuente: vértigo; Infrecuente: dolor de oído y tinnitus.

Trastornos Endocrinos: Infrecuente: hipotiroidismo.

Trastornos de la Visión: Frecuente: visión borrosa; Infrecuente: diplopia, ojo seco, y dificultad visual.

Trastornos Gastrointestinales: Frecuente: flatulencia; Infrecuente: disfagia, eructos, gastritis, hemorragia gastrointestinal, halitosis, y estomatitis; Raro: úlcera gástrica.

Trastornos Generales y Condiciones del Lugar de Administración: Frecuente: escalofríos; Infrecuente: caídas, sensación de anormalidad, sensación de calor y/o frío, malestar general, y sed; Raro: trastornos en la marcha.

Infecciones e Infestaciones: Infrecuente: gastroenteritis y laringitis.

Investigaciones: Frecuente: aumento de peso, pérdida de peso; Infrecuente: aumento del colesterol en la sangre.

Trastornos Metabólicos y de Nutrición: Infrecuente: deshidratación e hiperlipidemia; Raro: dislipidemia.

Trastorno del Tejido Musculoesquelético y Conectivo: Frecuente: dolor musculoesquelético; Infrecuente: rigidez muscular y contracción muscular.

Trastornos del sistema nervioso: Frecuente: disgeusia, letargo, y parestesia/hipoestesia; Infrecuente: disturbios de atención, disquinesia, mioclonos, y sueño de calidad deficiente; Raro: disartria.

Trastornos Psiquiátricos: Frecuente: sueños anormales y trastorno del sueño; Infrecuente: apatía, bruxismo, desorientación/estado de confusión, irritabilidad, cambios de estado de ánimo, e intento de suicidio; Raro: suicidio.

Trastornos Renales y Urinarios: Frecuente: frecuencia urinaria; Infrecuente: disuria, urgencia para orinar, nicturia, poliuria, y olor anormal de la orina.

Trastornos del Aparato Reproductor y de los Senos: Frecuente: anorgasmia/orgasmos anormales; Infrecuente: síntomas menopáusicos, disfunción sexual y dolor testicular; Raro: desorden menstrual.

Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino: Frecuente: bostezo, dolor orofaríngeo; Infrecuente: estrechez o sensación de opresión en la garganta.

Trastornos Dermatológicos y del Tejido Subcutáneo: Frecuente: prurito; Infrecuente: sudor frío, dermatitis de contacto, eritema, mayor tendencia a hematomas, sudoración nocturna, y reacción fotosensible; Raro: equimosis.

Trastornos Vasculares: Frecuente: sofocos; Infrecuente: enrojecimiento, hipotensión ortostática, y frío periférico.

Reportes Espontáneos Post Comercialización

Durante el uso posterior a la aprobación de Cymbalta® se identificaron las siguientes reacciones adversas. Ya que estas reacciones fueron reportadas voluntariamente por una población de un tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición al fármaco.

Las reacciones adversas reportadas desde su introducción en el mercado temporalmente relacionadas a la terapia con Cymbalta® y que no han sido mencionadas en otros espacios incluyen: pancreatitis aguda, reacción anafiláctica, agresión y enojo (particularmente en la fase inicial del tratamiento o después de la

discontinuación del tratamiento), edema angioneurótico, glaucoma de ángulo estrecho, vasculitis cutánea (a veces asociadas con compromiso sistémico), trastorno extrapiramidal, galactorrea, hemorragia ginecológica, alucinaciones, hiperglucemia, hiperprolactinemia, hipersensibilidad, crisis hipertensiva, colitis (microscópica o no especificada), espasmo muscular, sarpullido, síndrome de las piernas inquietas, convulsiones luego de discontinuar el tratamiento, arritmia supraventricular, tinnitus (luego de discontinuar el tratamiento), trismo y urticaria.

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

Modificación de Dosificación

Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias

Modificación de Reacciones Adversas

Inserto Versión CDS03DIC14 PTC v4.0 (10Aug17)

Información Para Prescribir Versión CDS03DIC14 PTC v4.0 (10Aug17)

Nueva Dosificación:

Ingerir Cymbalta® entero. No masticar o triturar. No abrir la cápsula y esparcir su contenido sobre los alimentos o mezclarlo con líquidos. Todo esto puede afectar el recubrimiento entérico. Cymbalta® puede ser administrado independientemente de los alimentos. Si olvidó tomar una dosis de Cymbalta®, tome la dosis omitida tan pronto como se acuerde. Si es casi la hora para la próxima dosis, no tome la dosis omitida y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome dos dosis de Cymbalta® a la vez.

Dosis para el Tratamiento de Trastorno Depresivo Mayor

Administrar Cymbalta® en una dosis total de hasta 60 mg/día (ya sea una vez al día o 30 mg dos veces al día). Para algunos pacientes, puede ser conveniente comenzar con una dosis de 30 mg una vez al día por 1 semana, para permitir a los pacientes adaptarse al medicamento antes de aumentar la dosis a 60 mg una vez al día. Si bien se ha demostrado la eficacia de una dosis de 120 mg/día, no existe evidencia de que las dosis mayores a 60 mg/día ofrezcan beneficios adicionales. No se ha evaluado de manera adecuada la seguridad de las dosis mayores a 120 mg/día. Reevaluar

periódicamente para determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada para dicho tratamiento

Dosis para el Tratamiento de Trastorno de Ansiedad Generalizada

Para la mayoría de pacientes, iniciar con Cymbalta® 60 mg una vez al día. En el caso de otros pacientes, puede ser conveniente comenzar con 30 mg una vez al día durante 1 semana, para permitir a los pacientes adaptarse al medicamento antes de aumentar la dosis a 60 mg una vez al día. Si bien se ha demostrado la eficacia de una dosis de 120 mg/día, no existe evidencia de que las dosis mayores a 60 mg/día ofrezcan beneficios adicionales. Sin embargo, si se decide aumentar la dosis a más de 60 mg una vez al día, aumentar la dosis en incrementos de 30 mg una vez al día. No se ha evaluado de manera adecuada la seguridad de las dosis mayores a 120 mg/día. Reevaluar periódicamente para determinar la necesidad de seguir el tratamiento de mantenimiento y la dosis apropiada para dicho tratamiento

Pacientes de edad avanzada

Iniciar Cymbalta® con una dosis de 30 mg una vez al día durante 2 semanas antes de considerar un aumento a la dosis óptima de 60 mg. Posteriormente, los pacientes pueden beneficiarse de dosis superiores a 60 mg una vez al día. Si se decide aumentar la dosis a más de 60 mg una vez al día, aumentar la dosis en incrementos de 30 mg una vez al día. La dosis máxima estudiada fue 120 mg/día. No se ha evaluado de manera adecuada la seguridad de las dosis mayores a 120 mg/día

Dosis para el Tratamiento de Dolor Neuropático Periférico de Origen Diabético

Administrar Cymbalta® 60 mg una vez al día. No hay evidencia, sin embargo, de que las dosis superiores a 60 mg ofrezcan beneficios adicionales significativos y la dosis más alta es claramente menos tolerada. Se puede considerar una dosis inicial menor en el caso de pacientes para quienes la tolerabilidad es un tema de preocupación. Puesto que con frecuencia la diabetes se complica con enfermedades renales, considerar una dosis inicial baja y un aumento gradual de la misma en el caso de pacientes que sufren insuficiencia renal

Dosis para el Tratamiento de Fibromialgia

Administrar Cymbalta® 60 mg una vez al día. Comenzar el tratamiento con una dosis de 30 mg una vez al día durante 1 semana, para permitir a los pacientes adaptarse al medicamento antes de aumentar la dosis a 60 mg una vez al día. Algunos pacientes pueden responder a la dosis inicial. No existe evidencia, sin embargo, de que las dosis mayores a 60 mg/día ofrezcan beneficios adicionales, aún en pacientes que no responden a las dosis de 60 mg, y las dosis mayores están asociadas a un mayor índice de reacciones adversas

Dosis en Poblaciones Especiales:

Insuficiencia hepática: Evitar el uso en pacientes con enfermedad hepática crónica o cirrosis

Insuficiencia renal severa: Evitar el uso en pacientes con insuficiencia renal severa, Tasa de Filtración Glomerular (GFR, por sus siglas en inglés) <30 mL/min

Discontinuación de Cymbalta®

Reacciones adversas tras la discontinuación abrupta o gradual de Cymbalta® incluyen: mareos, dolor de cabeza, náusea, diarrea, parestesia, irritabilidad, vómitos, insomnio, ansiedad, hiperhidrosis, y fatiga. Se recomienda una reducción gradual en la dosificación en lugar de una suspensión abrupta cuando sea posible

Paciente que Cambia Desde o Hacia un Inhibidor de la Monoaminoxidasa (IMAO) que Intenta Tratar un Desorden Psiquiátrico

Deben transcurrir un mínimo de 14 días entre la discontinuación de un IMAO que intenta tratar un desorden psiquiátrico y el inicio de la terapia con Cymbalta®. En cambio, se deben procurar al menos 5 días posteriores a la suspensión de Cymbalta® antes de comenzar a tomar un IMAO que intenta tratar un desorden psiquiátrico

Uso de Cymbalta® con Otros IMAOs Tales Como Linezolida o Azul de Metileno

No inicie tratamiento con Cymbalta® en aquellos pacientes que están siendo tratados con linezolida o azul de metileno intravenoso porque existe un riesgo incrementado de síndrome serotoninérgico. Deben considerarse otras

intervenciones, incluyendo hospitalización, en aquellos pacientes que requieren un tratamiento más urgente a una condición psiquiátrica

En algunos casos, un paciente que ya está recibiendo Cymbalta® podría requerir un tratamiento urgente con linezolida o azul de metileno intravenoso. Si no están disponibles alternativas aceptables para linezolida o azul de metileno intravenoso y los beneficios potenciales del tratamiento con linezolida o azul de metileno intravenoso son ponderados para sopesar los riesgos de síndrome serotoninérgico en un paciente en particular, entonces Cymbalta® deberá suspenderse rápidamente para que la linezolida o el azul de metileno intravenoso puedan ser administrados. El paciente debe ser monitoreado para síntomas de síndrome serotoninérgico por 5 días o hasta 24 horas después de la última dosis de linezolida o azul de metileno intravenoso, lo que ocurra primero. La terapia con Cymbalta® puede ser retomada 24 horas después de la última dosis de linezolida o azul de metileno intravenoso

El riesgo de administrar azul de metileno por vías no intravenosas (tal como tabletas orales o inyección local) o en dosis intravenosa mucho menor a 1 mg/kg con Cymbalta® no está claro. El médico tratante debe, sin embargo, estar al tanto de la posibilidad de la aparición de síntomas del síndrome serotoninérgico con dicho uso.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Nuevas Contraindicaciones

Hipersensibilidad

Alergia a la duloxetina o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Inhibidores de la Monoaminoxidasa (IMAO)

El uso de IMAOs que intentan tratar desórdenes psiquiátricos con Cymbalta® o dentro de los 5 días luego de haber detenido el tratamiento con Cymbalta® está contraindicado debido al riesgo incrementado de síndrome serotoninérgico. El uso de Cymbalta® dentro de los 14 días luego de haber detenido un IMAO que intenta tratar desórdenes psiquiátricos también está contraindicado

Iniciar tratamiento con Cymbalta® en pacientes que están siendo tratados con IMAOs tales como linezolida o azul de metileno intravenoso también está contraindicado debido al riesgo incrementado de síndrome serotoninérgico

Menores de 18 años de edad.

Nuevas advertencias y precauciones especiales de uso

Antes de iniciar la terapia con un antidepresivo se deben investigar cuidadosamente los antecedentes psiquiátricos del paciente, incluyendo historia familiar y personal de suicidios y trastorno bipolar.

Úsese sólo por indicación y bajo vigilancia médica.

Pensamientos y Conductas Suicidas en Adolescentes y Adultos Jóvenes

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en adultos con trastorno depresivo mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:

- a) Que la indicación sea hecha por médicos que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;
- b) Que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
- c) Que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial

Los pacientes con trastorno depresivo mayor (MDD), adultos y pediátricos, pueden experimentar un empeoramiento de su depresión y/o la aparición de pensamientos y conductas suicidas (tendencia al suicidio) o cambios inusuales en la conducta, ya sea que estén tomando medicamentos antidepresivos o no, y este riesgo podría persistir hasta que ocurran remisiones de importancia. Se sabe que el suicidio es un riesgo de la depresión y algunos otros trastornos psiquiátricos, y estos trastornos son los principales factores pronóstico del suicidio. Sin embargo, por mucho tiempo ha habido gran preocupación respecto a si los antidepresivos pueden tener un papel de inducción del empeoramiento de la depresión y la emergencia de la tendencia al suicidio en ciertos pacientes durante la etapa inicial del tratamiento.

Los análisis combinados de ensayos a corto plazo controlados por placebo de fármacos antidepresivos (ISRS y otros) mostraron que estos fármacos

elevan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas (tendencia al suicidio) en niños, adolescentes y jóvenes adultos (entre 18 y 24 años) con trastorno depresivo mayor (MDD) y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no demostraron un incremento en el riesgo de la tendencia al suicidio con el uso de antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 24 años, mientras que hubo una reducción del riesgo con el uso de antidepresivos en comparación con el placebo en adultos mayores de 65 años.

Los análisis combinados de ensayos controlados por placebo en niños y adolescentes que sufren MDD, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 24 ensayos a corto plazo de 9 fármacos antidepresivos en más de 4400 pacientes. Los análisis combinados de ensayos controlados por placebo en adultos con MDD u otros trastornos psiquiátricos incluyeron un total de 295 ensayos a corto plazo (duración promedio de 2 meses) de 11 fármacos antidepresivos en más de 77,000 pacientes. Hubo una variación considerable en el riesgo de la tendencia al suicidio entre los fármacos, pero una tendencia al incremento en pacientes jóvenes en el caso de casi todos los fármacos estudiados. Hubo diferencias en el riesgo absoluto de la tendencia al suicidio entre las diferentes indicaciones, con una mayor incidencia en el caso del MDD. El riesgo de las diferencias (fármaco vs. placebo), sin embargo, fue relativamente estable dentro del grupo etario y entre las indicaciones. Estas diferencias en el riesgo (diferencia fármaco – placebo en el número de casos de tendencia al suicidio por 1000 pacientes tratados) son presentadas en la Tabla 3.

Tabla 3

Rango de Edad	Diferencia entre Fármaco-Placebo en cuanto al Número de Casos de Tendencia al Suicidio por 1000 Pacientes Tratados
	Aumentos comparados con Placebo
<18	14 casos adicionales
18-24	5 casos adicionales
	Disminuciones comparados con Placebo
25-64	1 caso menos

≥65	6 casos menos
-----	---------------

No se reportaron suicidios en ninguno de los ensayos pediátricos. Sí hubo, sin embargo, suicidios en los ensayos con adultos, pero el número no fue suficiente para llegar a alguna conclusión sobre el efecto del fármaco respecto al suicidio.

Se desconoce si el riesgo de la tendencia al suicidio se extiende a su uso a largo plazo, es decir, después de varios meses. Sin embargo, hay evidencia importante en los ensayos de mantenimiento controlados por placebo en adultos con depresión respecto a que el uso de antidepresivos puede retrasar la recurrencia de la depresión.

Todos los pacientes tratados con antidepresivos por alguna indicación deben ser monitoreados de forma apropiada y observados muy de cerca para estar atentos al empeoramiento clínico, la tendencia al suicidio y cambios inusuales en la conducta, especialmente durante los primeros meses de la terapia con el fármaco, o cuando haya ajustes en la dosis, ya sea un incremento o una reducción.

Se han reportado los siguientes síntomas en pacientes adultos y pediátricos que están siendo tratados con antidepresivos para el trastorno depresivo mayor así como para otras indicaciones, psiquiátricas y no psiquiátricas, ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresividad, impulsividad, acatisia (inquietud psicomotriz), hipomanía y manía. Si bien no se ha establecido un vínculo entre la aparición de dichos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas, existe la preocupación de que dichos síntomas pueden ser considerados precursores de comportamientos suicidas emergentes.

Debe considerarse el cambio del régimen terapéutico, incluyendo la posible discontinuación del medicamento, en pacientes cuya depresión es persistentemente peor, o que están experimentando una tendencia emergente al suicidio o síntomas que pueden ser precursores de un empeoramiento de la depresión o una tendencia al suicidio, especialmente cuando estos síntomas son severos, abruptos al inicio, o no eran parte de los síntomas usuales del paciente.

Si se ha decidido discontinuar el tratamiento, el medicamento debe ser reducido gradualmente tan pronto como sea posible, pero teniendo en cuenta que la discontinuación puede estar asociada a ciertos síntomas

Las familias y los responsables del cuidado de los pacientes que están siendo tratados con antidepresivos para el trastorno depresivo mayor u otras indicaciones, psiquiátricas y no psiquiátricas, deben estar prevenidos sobre la necesidad de monitorear a los pacientes y estar atentos ante la emergencia de síntomas como agitación, irritabilidad, cambios inusuales en la conducta, y los demás síntomas antes descritos, así como la aparición de la tendencia al suicidio, y reportarlos de inmediato a los profesionales de la salud. Dicho monitoreo debe incluir la observación diaria por parte de las familias y los responsables del cuidado de los pacientes. Las prescripciones entregadas de CYMBALTA® deben ser por el menor número de cápsulas que sea consistente con el buen tratamiento del paciente, a fin de reducir el riesgo de una sobredosis.

La seguridad y eficacia de Cymbalta® no ha sido establecida en pacientes pediátricos menores de 18 años y su uso no está dirigido a este grupo etario.

Observación de Pacientes para la Identificación del Trastorno Bipolar

Un episodio de depresión mayor puede ser la manifestación inicial de un trastorno bipolar. Generalmente se cree (aunque no se ha establecido en ensayos controlados) que tratar tales episodios solo con un antidepresivo puede aumentar la posibilidad de que se precipite un episodio maníaco o mixto en pacientes con riesgo de trastorno bipolar. Se desconoce si alguno de los síntomas antes descritos representa esa conversión. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento con un antidepresivo, los pacientes con síntomas depresivos deben ser debidamente observados para determinar si se encuentran en riesgo de un trastorno bipolar; dicha observación debe incluir el historial psiquiátrico detallado, incluyendo el historial familiar de suicidio, trastorno bipolar, y depresión. Se debe tomar en cuenta que Cymbalta® no ha sido aprobado para su uso en el tratamiento de la depresión bipolar.

Hepatotoxicidad

Ha habido reportes de insuficiencia hepática, a veces fatal, en pacientes tratados con Cymbalta®. Estos casos se han presentado como hepatitis con dolor abdominal, hepatomegalia, y elevación de los niveles de transaminasa a más de veinte veces el límite superior de lo normal con o sin ictericia, reflejando una tendencia combinada o hepatocelular del daño hepático. Se debe discontinuar Cymbalta® en pacientes que desarrollan ictericia u otra evidencia de disfunciones hepáticas clínicamente significativas y no se debe reanudar su uso a menos que se haya establecido otra causa.

También se han reportado casos de ictericia colestática con una elevación mínima de los niveles de transaminasa. Otros reportes posteriores a la comercialización indican que en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas o cirrosis se observó la elevación de las transaminasas, bilirrubina, y fosfatasa alcalina.

Cymbalta® aumentó el riesgo de la elevación de los niveles de las transaminasas séricas en los ensayos clínicos del programa de desarrollo. Las elevaciones de las transaminasas hepáticas resultaron en la discontinuación de un 0.3% (92/34,756) de pacientes tratados con Cymbalta®. En la mayoría de pacientes, el tiempo promedio para la detección de la elevación de la transaminasa fue de aproximadamente dos meses. En los ensayos en adultos, controlados por placebo para cualquier indicación, en pacientes con valores normales y anormales ALT en el punto de inicio, se produjo un incremento de ALT de más de 3 veces el límite superior normal en 1.25% (144/11,496) de los pacientes tratados con Cymbalta® en comparación con un 0.45% (39/8716) de los pacientes tratados con placebo. En los estudios controlados por placebo usando un diseño de dosis fija, hubo evidencia de una relación de respuesta a la dosis respecto al aumento de los valores de ALT y AST de más de 3 veces el límite superior normal y de más de 5 veces el límite superior normal, respectivamente.

Ya que es posible que Cymbalta® y el alcohol interactúen produciendo un daño hepático o que Cymbalta® agrave las enfermedades hepáticas pre-existentes, Cymbalta® no debe ser prescrito a pacientes que consuman alcohol de manera considerable o con evidencia de una enfermedad hepática crónica.

Hipotensión Ortostática, Caídas y Síncope

Se han reportado casos de hipotensión ortostática, caídas y síncope con dosis terapéuticas de Cymbalta®. El síncope y la hipotensión ortostática tienden a ocurrir dentro de la primera semana de terapia, pero pueden también ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con Cymbalta®, especialmente después de incrementar las dosis. El riesgo de caída parece estar relacionado con el grado de disminución ortostática de la tensión arterial, así como otros factores que pueden aumentar el riesgo subyacente de caídas.

En un análisis de los pacientes de todos los estudios controlados con placebo, los pacientes tratados con Cymbalta® reportaron una mayor tasa de caídas en comparación con los pacientes tratados con placebo. El riesgo parece estar relacionado con la presencia de disminución ortostática de la tensión arterial. El riesgo de disminución de la tensión arterial puede ser mayor en pacientes que toman simultáneamente medicamentos que inducen la hipotensión ortostática (tales como antihipertensivos) o son potentes inhibidores del CYP1A2 y en pacientes que toman Cymbalta® en dosis superiores a 60 mg al día. Se debe considerar la disminución de la dosis o discontinuar Cymbalta® en pacientes que experimentan hipotensión ortostática sintomática, caídas y/o síncope durante la terapia con Cymbalta®.

El riesgo de caída también pareció ser proporcional al riesgo subyacente de un paciente de caídas y pareció aumentar constantemente con la edad. Como los pacientes de edad avanzada tienden a tener un mayor riesgo subyacente a caídas debido a una mayor prevalencia de factores de riesgo tales como el uso de múltiples medicamentos, comorbilidad médica y trastornos de la marcha, el impacto del aumento de la edad por sí solo no está claro. Se han reportado caídas con consecuencias graves, como fracturas óseas y hospitalizaciones.

Síndrome Serotoninérgico

Se ha reportado desarrollo de síndrome serotoninérgico que representan un peligro potencial para la vida con el uso de IRSN e ISRS, incluyendo el tratamiento solo con Cymbalta®, pero principalmente con el uso combinado de otros fármacos serotoninérgicos (incluyendo triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptófano, buspirona, anfetaminas y Hierba de San Juan) y con fármacos que dificultan el metabolismo de la serotonina (particularmente IMAO, ambos aquellos que intentan tratar desórdenes psiquiátricos y también otros como la linezolida y el azul de metileno intravenoso).

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental (p.ej., agitación, alucinaciones, delirium, y coma), inestabilidad autónoma (p.ej., taquicardia, tensión arterial lábil, mareos, diaforesis, enrojecimiento, hipertermia), síntomas neuromusculares (p. ej., temblores, rigidez, mioclonus, hiperreflexia, descoordinación), convulsiones y/o síntomas gastrointestinales (p.ej., náusea, vómitos, diarrea). Los pacientes deben ser monitoreados para detectar la aparición del síndrome serotoninérgico.

El uso concomitante de Cymbalta® con IMAOs que intentan tratar desórdenes psiquiátricos está contraindicado. Cymbalta® tampoco debe ser iniciado en pacientes que están siendo tratados con IMAOs tales como linezolida o azul de metileno intravenoso. Todos los reportes con azul de metileno que proporcionan información sobre la vía de administración incluyen administración intravenosa en un rango de dosis que va de 1mg/kg a 8 mg/kg. No hay reportes que indiquen administración de azul de metileno por otras vías (tal como tabletas orales o inyección tisular local) o a dosis menores. Podrían haber circunstancias donde sea necesario iniciar un tratamiento con un IMAO tal como linezolida o azul de metileno intravenoso en un paciente que está tomando Cymbalta®. Cymbalta® debe ser discontinuado antes de iniciar el tratamiento con el IMAO.

Si el uso concomitante de Cymbalta® con otras drogas serotoninérgicas incluyendo triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, buspirona, triptófano, anfetaminas y Hierba de San Juan está clínicamente garantizado, entonces los pacientes deben ser advertidos del potencial riesgo incrementado para síndrome serotoninérgico, especialmente durante el inicio del tratamiento y cuando se aumenten las dosis. El tratamiento con Cymbalta® y cualquier agente serotoninérgico debe ser discontinuado de inmediato en caso ocurriesen los eventos antes mencionados e iniciar un tratamiento sintomático de soporte.

Sangrado Anormal

Los ISRS e IRSN, incluyendo Cymbalta® pueden elevar el riesgo de episodios de sangrado. El uso concomitante del ácido acetil salicílico, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, warfarina y otros anticoagulantes pueden sumarse a este riesgo. Los reportes de casos y los estudios epidemiológicos (caso-control y diseño de cohorte) han demostrado una asociación entre el uso de fármacos que interfieren con la recaptación de la

serotonina y la ocurrencia de hemorragias gastrointestinales. Los episodios de hemorragia relacionados al uso de ISRS e IRSN van desde equimosis, hematomas, epistaxis y petequias hasta hemorragias potencialmente fatales.

Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de hemorragias asociadas al uso concomitante de Cymbalta® y AINEs, ácido acetil salicílico, u otros fármacos que afectan la coagulación.

Reacciones Dermatológicas Severas

Durante el tratamiento con Cymbalta® pueden producirse reacciones dermatológicas severas, incluyendo el eritema multiforme y el Síndrome Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés). El índice de reporte de SJS asociado al uso de Cymbalta® excede la tasa de incidencia en los antecedentes de la población general para los casos de esta seria reacción dermatológica (1 a 2 casos por cada millón de personas por año). Por lo general se acepta que el índice de reporte esté subestimado debido a la baja incidencia de reportes.

Se debe discontinuar el uso de Cymbalta® ante la primera aparición de ampollas, erupciones cutáneas con descamación, erosiones mucosas, o cualquier otra señal de hipersensibilidad en caso no se haya identificado otra etiología.

Discontinuación del Tratamiento con Cymbalta®

Los síntomas que causan la discontinuación se han evaluado de manera sistemática en pacientes que toman Cymbalta®. Luego de su discontinuación abrupta o reducción gradual en adultos en ensayos clínicos controlados por placebo, ocurrieron los siguientes síntomas en un 1% de pacientes o más y a un índice significativamente mayor en pacientes tratados con Cymbalta® en comparación con los que fueron discontinuados del placebo: mareos, náusea, cefalea, parestesia, fatiga, vómito, irritabilidad, insomnio, diarrea, ansiedad e hiperhidrosis.

Durante la comercialización de otros ISRS e IRSN (inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina), han habido reportes espontáneos de eventos adversos que ocurren luego de la discontinuación de estos fármacos, especialmente cuando es abrupta, incluyendo los siguientes: estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareo, disturbios sensoriales (p.ej., parestesias tales como sensación de shocks eléctricos), ansiedad, confusión, cefalea, letargo, labilidad emocional,

insomnio, hipomanía, tinnitus, y convulsiones. Aunque estos eventos son normalmente espontáneos, algunos han sido reportados como severos.

Los pacientes deben ser monitoreados ante estos síntomas al discontinuar el tratamiento con Cymbalta®. Se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar de una suspensión abrupta siempre que sea posible. Si ocurriesen síntomas intolerables luego de reducir la dosis o al discontinuar el tratamiento, entonces se puede considerar reanudar la dosis previamente prescrita. Posteriormente, el médico puede continuar reduciendo la dosis, pero a un índice más gradual

Activación de Manía/Hipomanía

En los ensayos controlados por placebo en adultos entre pacientes con trastorno depresivo mayor, se reportó la activación de casos de manía o hipomanía en un 0.1% (4/3779) de pacientes tratados con Cymbalta® y un 0.04% (1/2536) de pacientes tratados con placebo. No se reportó ninguna activación de manía o hipomanía en casos de ensayos controlados por placebo para pacientes con Dolor Neuropático Periférico de origen Diabético, Trastorno de Ansiedad Generalizada, Fibromialgia, o Dolor Musculoesquelético Crónico. En una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo, tratados con otros fármacos comercializados efectivos para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, se reportó la activación de casos de manía o hipomanía. Como con estos otros agentes, Cymbalta® debe ser usado cuidadosamente en pacientes con un historial de manía.

Glaucoma de Ángulo Estrecho

La dilatación de las pupilas, que se produce tras el uso de muchos medicamentos antidepresivos incluyendo Cymbalta®, puede desencadenar un ataque de ángulo estrecho en un paciente con ángulo estrecho anatómico que no tiene una iridectomía patente.

Convulsiones

Cymbalta® no se ha evaluado de manera sistemática en pacientes con un trastorno de convulsiones, y dichos pacientes han sido excluidos de los estudios clínicos. En ensayos clínicos controlados por placebo en adultos, las convulsiones ocurrieron en un 0,02% (3/12.722) de pacientes tratados con Cymbalta® y un 0,01% (1/9513) de pacientes tratados con placebo. Cymbalta® debe ser prescrito con cuidado en pacientes con un historial de trastorno de convulsiones.

Efectos Sobre la Tensión Arterial

En ensayos clínicos en adultos controlados por placebo por indicaciones desde el inicio hasta el final, el tratamiento con Cymbalta® estuvo asociado a aumentos promedio de 0.5 mm Hg para la tensión arterial sistólica y 0.8 mm Hg para la tensión arterial diastólica en comparación con la reducción promedio de 0.6 mm Hg en la sistólica y 0.3 mm Hg en la diastólica en pacientes tratados con placebo. No hubo ninguna diferencia significativa en la frecuencia de la tensión arterial alta sostenida (3 visitas consecutivas). En un estudio clínico farmacológico diseñado para evaluar los efectos de CYMBALTA® sobre varios parámetros, incluyendo la presión sanguínea en dosis supraterapéuticas con una titulación acelerada de la dosis, hubo evidencia de aumentos en la tensión arterial supina en dosis superiores a 200 mg dos veces al día. Con la dosis diaria más alta de 200 mg dos veces al día, el aumento en el índice promedio del pulso fue de 5.0 a 6.8 latidos y los aumentos de la tensión arterial promedio fueron de 4.7 a 6.8 mm Hg (sístole) y 4.5 a 7 mm Hg (diástole) hasta 12 horas después de administrada la dosis.

Se debe tomar la tensión arterial antes de iniciar el tratamiento y de forma periódica durante el mismo

Interacciones Medicamentosas Clínicamente Importantes

Tanto el CYP1A2 como el CYP2D6 son responsables del metabolismo de Cymbalta®

Potencial de que Cymbalta® se vea afectada por otros fármacos

☐ Inhibidores del CYP1A2: Se debe evitar la coadministración de CYMBALTA® con potentes inhibidores del CYP1A2

☐ Inhibidores del CYP2D6: Ya que el CYP2D6 está involucrado en el metabolismo de la duloxetina, se espera que el uso concomitante de CYMBALTA® con potentes inhibidores del CYP2D6 dé como resultado, y así sucede, mayores concentraciones (en un promedio de 60%) de CYMBALTA®

Potencial de CYMBALTA® para afectar a otros fármacos

☐ Fármacos metabolizados por CYP2D6: Se debe tener sumo cuidado al coadministrar CYMBALTA® con fármacos que son altamente metabolizados por CYP2D6 y que tienen un índice terapéutico limitado, incluyendo ciertos antidepresivos (antidepresivos tricíclicos [ATCs], tales como la nortriptilina, la amitriptilina y la imipramina), fenotiazinas y antiarrítmicos del Tipo 1C (p.ej., propafenona, flecainida). Es posible que se deban monitorear las concentraciones de plasma de ATC y la dosis de los ATC puede necesitar

reducirse si un ATC es coadministrado con Cymbalta®. Debido al riesgo de serias arritmias ventriculares y muerte súbita potencialmente asociadas a los altos niveles de plasma en la tioridazina, Cymbalta® y tioridazina no deben ser administrados en combinación

Otras interacciones medicamentosas clínicamente importantes

- ☐ **Alcohol:** El uso concomitante de Cymbalta® con el consumo constante de alcohol puede estar asociado a un daño hepático severo. Por esta razón, Cymbalta® no debe ser prescrito a pacientes que consuman alcohol de manera considerable
- ☐ **Fármacos que actúan sobre el SNC:** Considerando los efectos primarios de Cymbalta® sobre el SNC, éste debe ser usado con cautela cuando es combinado con otros fármacos en el tratamiento del sistema nervioso central, incluyendo aquéllos con un mecanismo de acción similar

Hiponatremia

La hiponatremia puede ocurrir como resultado del tratamiento con ISRS e IRSN, incluyendo Cymbalta®. En muchos casos, esta hiponatremia aparece como el resultado del síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SSIHAD). Se han reportado casos de sodio en el suero a niveles menores de 110 mmol/L que aparentemente eran reversibles al discontinuar Cymbalta®. Los pacientes ancianos pueden encontrarse en un mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con ISRS e IRSN. Asimismo, los pacientes que toman diuréticos o que por otras razones poseen volúmenes menores pueden encontrarse en un mayor riesgo. La discontinuación de Cymbalta® se debe considerar en pacientes con hiponatremia sintomática y se debe implementar además una apropiada intervención médica.

Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen cefalea, dificultad para concentrarse, dificultad en la memoria, confusión, debilidad, e inestabilidad, los cuales pueden producir caídas. Casos más severos y/o agudos se han asociado a alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paros respiratorios, y muerte.

Uso en Pacientes con una Enfermedad Concomitante

La experiencia clínica de Cymbalta® en pacientes con una enfermedad concomitante sistémica es limitada. No existe información sobre el efecto que las alteraciones en la motilidad gástrica pueden tener sobre la estabilidad del recubrimiento entérico de CYMBALTA®. En condiciones extremadamente ácidas, Cymbalta®, sin la protección de su recubrimiento

entérico, puede sufrir una hidrólisis y formar naftol. Se debe tener mucho cuidado al usar Cymbalta® en pacientes con condiciones que puedan retrasar el vaciado gástrico (p.ej., algunos diabéticos).

Cymbalta® no ha sido evaluado de manera sistemática en pacientes con un historial reciente de infarto del miocardio o una enfermedad inestable de la arteria coronaria. Los pacientes con estos diagnósticos normalmente fueron excluidos de los estudios clínicos durante las pruebas de pre comercialización del producto.

Insuficiencia Hepática: Evitar el uso en pacientes con enfermedad hepática crónica o cirrosis

Insuficiencia renal severa: Evitar el uso en pacientes con insuficiencia renal severa, tasa de filtración glomerular (GFR) <30 mL/min. En pacientes con una enfermedad renal en su etapa final (requieren diálisis) se observa un incremento de las concentraciones plasmáticas de Cymbalta® especialmente de sus metabolitos

Control glucémico de pacientes con diabetes: Tal como se observó en ensayos de DPNP, el tratamiento con Cymbalta® perjudica el control glucémico de algunos pacientes diabéticos. En tres ensayos clínicos de Cymbalta® para el tratamiento del dolor neuropático asociado a la neuropatía diabética periférica, la duración promedio de la diabetes fue de aproximadamente 12 años, el nivel promedio de glucosa en la sangre en ayunas en un inicio era de 176 mg/dL, y la hemoglobina A1c (HbA1c) promedio en un inicio era 7,8%. En la semana 12 de la fase del tratamiento agudo de estos estudios, Cymbalta® estuvo asociado a un ligero incremento en el nivel promedio de la glucosa en la sangre en ayunas en comparación con el placebo. En la fase de extensión de estos estudios, la cual duró 52 semanas, el nivel promedio de glucosa en la sangre en ayunas aumentó en 12 mg/dL en el grupo que tomó Cymbalta® y disminuyó 11,5 mg/dL en el grupo de atención de rutina. La HbA1c aumentó en 0,5% en el grupo CYMBALTA® y 0,2% en los grupos de atención de rutina.

Retención y Vacilación Urinaria

Cymbalta® pertenece a una clase de fármacos de los cuales se sabe que afectan la resistencia uretral. Si se desarrollan síntomas de vacilación urinaria durante el tratamiento con Cymbalta®, debe considerarse la posibilidad de que puedan estar relacionados al fármaco.

En la experiencia post comercial, se observaron casos de retención urinaria. En algunos casos de retención urinaria asociada al uso de Cymbalta®, se necesitó hospitalizar al paciente o realizar un cateterismo.

Pruebas de Laboratorio

No se recomienda ninguna prueba específica de laboratorio.

Uso en Poblaciones Específicas

Embarazo

Categoría de Embarazo C

Resumen de Riesgos: No hay estudios adecuados y bien controlados de la administración de Cymbalta® en mujeres embarazadas. En estudios en animales con duloxetine, los pesos fetales disminuyeron pero no hubo evidencia de teratogenicidad en ratas y conejas preñadas a dosis orales administradas hasta 4 y 7 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 120 mg/día, respectivamente durante el periodo de organogénesis. Cuando se administró duloxetine por vía oral a una dosis de 2 veces la DMRH a ratas embarazadas durante la gestación y lactancia, se disminuyeron el peso al nacer y la supervivencia de 1 día postnatal de las crías. A esta dosis, se observó comportamientos compatibles con mayor reactividad, como el aumento de la respuesta de sobresalto al ruido y la disminución de la habituación a la actividad locomotora. No se afectó de manera adversa el crecimiento post-destete. Cymbalta® se debe utilizar durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Consideraciones Clínicas

Reacción Adversa Fetal/Neonatal - Recién nacidos expuestos durante el embarazo a la serotonina - inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina (ISRN) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) han desarrollado complicaciones que requieren hospitalización prolongada, asistencia respiratoria, y alimentación por sonda, que pueden surgir inmediatamente tras el nacimiento. Los hallazgos clínicos reportados han incluido problemas respiratorios, cianosis, apnea, convulsiones, inestabilidad en la temperatura, dificultad para comer, vómitos, hipoglicemia, hipotonía, hipertonía, hiperreflexia, temblores, nerviosismo, irritabilidad, y llanto constante. Estas características son consistentes con un efecto tóxico directo de los ISRS o IRNS o, posiblemente, un síndrome de discontinuación

del fármaco. Se debe considerar que, en algunas ocasiones, el caso clínico es consistente con el síndrome serotoninérgico

Datos

Datos en animales: En estudios de reproducción con animales, se ha demostrado que la duloxetina tiene efectos adversos sobre el embrión/feto y el desarrollo postnatal.

Cuando de manera oral se administró duloxetina a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis, no hubo evidencia de teratogenicidad con dosis de hasta 45 mg/kg/día (4 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 120 mg/día sobre una base de mg/m², en ratas; 7 veces la DMRH en conejos hembra). No obstante, los pesos fetales disminuyeron con esta dosis, con una dosis sin efecto de 10 mg/kg/día aproximadamente igual a la DMRH en ratas; 2 veces la DMRH en conejos hembra.

Cuando se administró duloxetina de manera oral a ratas preñadas durante el período de gestación y lactancia, la sobrevivencia de las crías en la etapa post parto a 1 día y el peso corporal de las crías al momento del nacimiento y durante la lactancia disminuyeron con una dosis de 30 mg/kg/día (2 veces la DMRH); la dosis sin efecto fue de 10 mg/kg/día. Además, se observaron conductas consistentes con el aumento de la reactividad, tales como más respuestas de manera sobresaltada a ruidos y pérdida del hábito a las actividades locomotoras, en crías después de la exposición materna con 30 mg/kg/día. El crecimiento posterior al destete y el rendimiento reproductivo de la progenie no se vieron afectados de manera adversa por el tratamiento con duloxetina de las madres.

Madres Lactantes

Resumen de Riesgos

Cymbalta® está presente en la leche humana. En un estudio publicado, se administró Cymbalta® a mujeres lactantes que estaban destetando a sus infantes. En el estado de equilibrio, la concentración de Cymbalta® en la leche materna fue de aproximadamente 25% de la del plasma materno. La dosis diaria estimada de un infante fue de aproximadamente 0,14% de la dosis materna. Los beneficios de la alimentación con leche materna para la salud y el desarrollo deben considerarse junto con la necesidad clínica de Cymbalta® para la madre y cualquier efecto adverso potencial del medicamento o de la condición materna subyacente sobre el infante. Tener precaución al administrar Cymbalta® a una mujer lactante.

Datos

La disposición de Cymbalta® fue estudiada en 6 madres lactantes que tenían por lo menos 12 semanas de post parto y que habían escogido a destetar a sus infantes. Se les administró 40 mg de Cymbalta® dos veces al día durante 3.5 días. A una media de 3 horas después de la dosis se produjo la concentración pico medida en la leche materna. La cantidad de Cymbalta® en la leche materna fue de aproximadamente 7mcg/día con esta dosis; la dosis diaria estimada para el infante fue de aproximadamente 2 mcg/Kg/día. No se examinó la presencia de metabolitos de Cymbalta® en la leche materna.

Uso Pediátrico

Trastorno de Ansiedad Generalizada: Se demostró la eficacia en pacientes con edades comprendidas entre 7 a 17 años en un estudio de 10 semanas de duración controlado por placebo. El estudio incluyó 272 pacientes pediátricos con GAD de los cuales el 47% tenían entre 7 a 11 años de edad. Cymbalta® demostró superioridad sobre el placebo, según lo medido por una mejora mayor en la Escala de Evaluación de la Ansiedad Pediátrica (PARS, por sus siglas en inglés) para puntaje de gravedad de GAD. No se estableció la seguridad y la efectividad en pacientes pediátricos menores de 7 años de edad.

Trastorno Depresivo Mayor: No fue demostrada eficacia en dos estudios controlados por placebo de 10 semanas de duración en 800 pacientes pediátricos con MDD con edades comprendidas entre 7 y 17 años. Ni Cymbalta® ni un control activo (indicado para el tratamiento de depresión en pacientes pediátricos), fue superior al placebo. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cymbalta® en pacientes pediátricos menores de 7 años.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos incluyeron náusea, dolor de cabeza, disminución de peso y dolor abdominal. Se ha observado disminución del apetito y pérdida de peso en asociación con el uso de ISRS y IRSNs. Se debe realizar monitoreo regular de peso y talla en niños y adolescentes tratados con IRSN tal como Cymbalta®

Datos en Animales: La administración de duloxetina a ratas jóvenes desde el día 21 (destete) hasta el día 90 (adulto) resultó en una disminución del peso

corporal que persistió hasta su adultez, pero se recuperó cuando el tratamiento fue discontinuado; ligero retraso (~ 1.5 días) en la maduración sexual en hembras, sin ningún efecto en la fertilidad; y un retraso en el aprendizaje de tareas complejas en la adultez, lo cual no fue observado luego que el tratamiento fue discontinuado. Estos efectos fueron observados a altas dosis de 45 mg/kg/día (2 veces la DMRH para un niño); el nivel de no efecto fue a 20 mg/kg/día ($\approx$ 1 vez la DMRH para un niño).

Uso Geriátrico

De los 2.418 pacientes en estudios clínicos para Trastorno Depresivo Mayor previos a la comercialización de CYMBALTA®, un 5,9% (143) tenían 65 años de edad o más. De los 1.041 pacientes en estudios previos a la comercialización para Dolor Crónico en la Zona Lumbar, un 21,2% (221) tenían 65 años de edad o más. De los 487 pacientes en estudios previos a la comercialización para Osteoartritis, un 40,5% (197) tenían 65 años de edad o más. De los 1,074 pacientes en estudios previos a la comercialización para Dolor Neuropático Periférico de origen Diabético, un 33% (357) tenían 65 años de edad o más. De los 1,761 pacientes en estudios previos a la comercialización para Fibromialgia un 7,9% (140) tenían 65 años de edad o más. Diferencias generales en la seguridad o efectividad no fueran comúnmente observadas entre estos sujetos y sujetos más jóvenes en los estudios para Trastorno Depresivo Mayor, Trastorno Ansiedad Generalizada, Dolor Neuropático Periférico de origen Diabético, Fibromialgia, Osteoartritis y Dolor Crónico en la Zona Lumbar, sin embargo, no se puede descartar la mayor sensibilidad de algunos individuos mayores. Se han asociado los ISRS y los IRNS, incluso CYMBALTA® con casos de hiponatremia clínicamente significativa en pacientes de edad avanzada, así que pueden tener un mayor riesgo de presentar este evento adverso

En un análisis de datos de todos los estudios controlados por placebo, los pacientes tratados con CYMBALTA® reportaron una mayor tasa de caídas en comparación con los pacientes tratados con placebo. El aumento del riesgo parece ser proporcional al riesgo subyacente de un paciente de caídas. El riesgo subyacente parece aumentar progresivamente con la edad. Como los pacientes de edad avanzada tienden a tener una mayor prevalencia de factores de riesgos de caídas, tales como medicamentos, comorbilidad médica y trastornos de la marcha, el impacto del aumento de la edad por sí solo para las caídas durante el tratamiento con Cymbalta® no está claro. Se han reportado caídas con consecuencias graves, como fracturas óseas y hospitalizaciones

Se compararon las farmacocinéticas de la duloxetina después de una dosis única de 40 mg en mujeres sanas de edad avanzada (de 65 a 77 años de edad) y en mujeres sanas de mediana edad (de 32 a 50 años de edad). No hubo diferencia en la C_{max}, sin embargo, la AUC de la duloxetina fue un poco (cerca de 25%) superior y la vida media fue aproximadamente 4 horas más en mujeres de edad avanzada. Los análisis farmacocinéticos en la población sugieren que los valores típicos para la depuración disminuyen aproximadamente un 1% cada año de edad entre los 25 y 75 años de edad; pero la edad como factor predictivo solo cuenta para un pequeño porcentaje de variabilidad entre un paciente y otro. Los ajustes a las dosis con base en la edad del paciente no son necesarios.

Género

La vida media de la duloxetina es similar en hombres y mujeres. No son necesarios los ajustes a las dosis en base al género.

Fumadores

La biodisponibilidad (AUC) de la duloxetina parece reducirse en aproximadamente un tercio en fumadores. No se recomiendan las modificaciones de las dosis en el caso de fumadores.

Raza

No se ha realizado un estudio farmacocinético específico para investigar variaciones en distintas etnias.

Insuficiencia Hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática clínicamente evidente han disminuido el metabolismo de la duloxetina y la eliminación. Después de una sola dosis de 20 mg de Cymbalta®, 6 pacientes cirróticos con una insuficiencia hepática moderada (escala de Child-Pugh, clases B) tuvieron una depuración promedio de la duloxetina plasmática de aproximadamente un 15% de la correspondiente a sujetos sanos de la misma edad y género, con un aumento de 5 veces la exposición promedio (AUC). Aunque los niveles de C_{max} fueron similares en los pacientes cirróticos a los normales, la vida media fue más o menos 3 veces más extensa

Insuficiencia Renal Severa

Existe información limitada sobre los efectos de la duloxetina en pacientes con deficiencia renal en su etapa final (ESRD, por sus siglas en inglés).

Después de una sola dosis de 60 mg de duloxetine, los valores de C_{max} y AUC fueron aproximadamente 100% mayores en pacientes con una enfermedad renal en su etapa final que reciben hemodiálisis intermitente crónica que en pacientes con funciones renales normales. La vida media en eliminación, sin embargo, fue similar en ambos grupos. Las AUCs de los mayores metabolitos circulantes, 4-hidroxi duloxetine glucuronida y 5-hidroxi, 6-sulfato de duloxetine metoxia, en gran parte excretada en la orina, fueron de aproximadamente 7-9 veces mayor y se espera que aumenten más con dosis múltiples. Los análisis farmacocinéticos en la población sugieren que los grados leves a moderados de insuficiencia renal (ClCr 30-80 mL/min estimado) no tienen un efecto significativo sobre la depuración aparente de la duloxetine

Nuevas Reacciones Adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves están descritas abajo y en otras secciones del prospecto (inserto):

Pensamientos y Comportamientos Suicidas en Niños, Adolescentes y Jóvenes Adultos

Hepatotoxicidad

Hipotensión Ortostática, Caídas y Síncope

Síndrome Serotoninérgico

Sangrado Anormal

Reacciones Dermatológicas Severas

Discontinuación del tratamiento con Cymbalta®

Activación de Manía/Hipomanía - Glaucoma de Ángulo Estrecho

Convulsiones

Efectos sobre la Tensión Arterial

Interacciones Medicamentosas Clínicamente Importantes

Hiponatremia

Retención y Vacilación Urinaria

Fuentes de Información de los Ensayos Clínicos

Ya que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones sumamente variantes, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

Las frecuencias establecidas de las reacciones adversas representan la proporción de individuos que experimentaron, al menos una vez, una reacción adversa como producto del tratamiento del tipo enumerado. Se consideró que una reacción era producto del tratamiento si ocurría por primera vez o empeoraba al recibir la terapia después de la evaluación inicial. Las reacciones reportadas durante los estudios no fueron causadas necesariamente por la terapia, y las frecuencias no reflejan la impresión del investigador (evaluación) de causalidad.

Adultos: La información descrita a continuación refleja la exposición a duloxetine en ensayos controlados por placebo para MDD (N=3779), GAD (N=1018), OA (N=503), CLBP (N=600), DPNP (N=906), y FM (N=1294). La población estudiada tenía entre 17 y 89 años de edad; 65,7%, 60,8%, 60,6%, 42,9%, y 94,4% mujeres; y 81,8%, 72,6%, 85,3 %, 74,0%, y 85,7% de raza blanca para MDD, GAD, OA y CLBP, DPNP, y FM, respectivamente. La mayoría de los pacientes recibió dosis totales de 60 a 120 mg diarias. La información a continuación no incluye los resultados de los ensayos para la evaluación de la eficacia de Cymbalta® en pacientes ≥65 años de edad para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada; sin embargo, las reacciones adversas observadas en la muestra geriátrica fueron comúnmente similares a las reacciones adversas en la población adulta general.

Niños y Adolescentes: La información a continuación refleja la exposición de pacientes pediátricos a Cymbalta® en estudios controlados por placebo de 10 semanas para MDD (N=341) y GAD (N=135). La población estudiada (N=476) tenía entre 7 y 17 años de edad con 42,4% de los niños con edades entre 7 y 11 años, un 50,6% mujeres, y un 68,6% blancos. Los pacientes recibieron de 30 a 120 mg por día durante los estudios de tratamiento agudo controlados por placebo. Informaciones adicionales provienen del total general de 822 pacientes pediátricos (de 7 a 17 años de edad) con un 41,7% de los niños con edades entre 7 y 11 años y un 51,8% de mujeres expuestas a CYMBALTA® en estudios para MDD y GAD hasta 36 semanas de duración, en los que la mayoría de los pacientes recibieron de 30 a 120 mg al día.

Reacciones Adversas Reportadas como Razones para Discontinuar el Tratamiento en Ensayos en Adultos Controlados por Placebo

Trastorno Depresivo Mayor: Aproximadamente un 8,4% (319/3779) de los pacientes que recibieron Cymbalta® en ensayos controlados por placebo

para Trastorno Depresivo Mayor discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con un 4,6% (117/2536) de los pacientes que recibieron placebo. Las náuseas (1,1% con CYMBALTA®, 0,4% con placebo) fueron la única reacción adversa común reportada como razón para discontinuar el tratamiento y se consideró que estaba relacionada al fármaco (es decir, la discontinuación ocurrió en al menos un 1% de los pacientes tratados con CYMBALTA® y a un índice de por lo menos el doble del placebo).

Trastorno de Ansiedad Generalizada: Aproximadamente un 13,7% (139/1018) de los pacientes que recibieron Cymbalta® en los ensayos controlados por placebo para Trastorno de Ansiedad Generalizada discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con un 5,0% (38/767) que recibió el placebo.

Las reacciones adversas comunes reportadas como razón para discontinuar el tratamiento y que se consideraron que estaban relacionadas al fármaco (según definición anterior) incluyen náuseas (3,3% con Cymbalta®, 0,4% con placebo), mareo (1,3% con Cymbalta®, 0,4% con placebo).

Dolor Neuropático Periférico de origen Diabético: Aproximadamente un 12,9% (117/906) de los pacientes que recibieron Cymbalta® en ensayos controlados por placebo para el Dolor Neuropático Periférico de origen Diabético discontinuó el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con un 5,1% (23/448) que recibió el placebo. Las reacciones adversas comunes reportadas como razón para discontinuar el tratamiento y que se consideraron que estaban relacionadas al fármaco (según definición anterior) incluyen náuseas (3,5% con Cymbalta®, 0,7% con placebo), mareo (1,2% con Cymbalta®, 0,4% con placebo) y somnolencia (1,1% con Cymbalta®, 0,0% con placebo).

Fibromialgia: Aproximadamente un 17,5% (227/1294) de los pacientes que recibió Cymbalta® en ensayos de 3 a 6 meses controlados por placebo para la FM discontinuó el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con un 10,1% (96/955) que recibió placebo. Las reacciones adversas comunes reportadas como razón para discontinuar el tratamiento y que se consideraron que estaban relacionadas al fármaco (según definición anterior) incluyen náuseas (2,0% con Cymbalta®, 0,5% con placebo), cefalea (1,2% con Cymbalta®, 0,3% con placebo), somnolencia (1,1% con

Cymbalta®, 0,0% con placebo), y fatiga (1,1% con Cymbalta®, 0,1% con placebo).

Dolor Crónico causado por la Osteoartritis: Aproximadamente un 15.7% (79/503) de los pacientes que recibió Cymbalta® en ensayos de 13 semanas controlados por placebo para el dolor crónico causado por la OA discontinuó el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con un 7.3% (37/508) que recibió placebo. Las reacciones adversas comunes reportadas como razón para discontinuar el tratamiento y que se consideraron que estaban relacionadas al fármaco (según definición anterior) incluyen náuseas (2.2% con Cymbalta®, 1.0% con placebo).

Dolor Crónico en la Zona Lumbar: Aproximadamente un 16.5% (99/600) de los pacientes que recibió Cymbalta® en ensayos de 13 semanas controlados por placebo para el CLBP discontinuó el tratamiento debido a una reacción adversa, en comparación con un 6.3% (28/441) que recibió placebo. Las reacciones adversas comunes reportadas como razón para discontinuar el tratamiento y que se consideraron que estaban relacionadas al fármaco (según definición anterior) incluyen náuseas (3.0% con Cymbalta®, 0.7% con placebo), y somnolencia (1.0% con Cymbalta®, 0.0% con placebo).

Reacciones Adversas Más Comunes en Adultos

Ensayos Combinados para Todas las Indicaciones: Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Cymbalta® (incidencia de al menos un 5% y al menos el doble de la incidencia en pacientes que reciben placebo) fueron náuseas, boca seca, somnolencia, estreñimiento, pérdida de apetito, e hiperhidrosis.

Dolor neuropático periférico de origen diabético: Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Cymbalta® (según definición anterior) fueron náuseas, somnolencia, pérdida de apetito, estreñimiento, hiperhidrosis, y boca seca.

Fibromialgia: Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Cymbalta® (según definición anterior) fueron náuseas, boca seca, estreñimiento, somnolencia, pérdida de apetito, hiperhidrosis, y agitación.

Dolor Crónico causado por la Osteoartritis: Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Cymbalta® (según definición anterior) fueron náuseas, fatiga, estreñimiento, boca seca, insomnio, somnolencia y mareos.

Dolor Crónico en la zona Lumbar: Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratados con Cymbalta® (según definición anterior) fueron náuseas, boca seca, insomnio, somnolencia, estreñimiento, mareo, y fatiga.

Otras Reacciones Adversas Observadas Durante la Evaluación de Ensayos Clínicos Antes y Después de la Comercialización de Cymbalta® en Adultos

A continuación, se detalla una lista de las reacciones adversas emergentes durante el tratamiento, reportadas por los pacientes tratados con CYMBALTA® en ensayos clínicos. En los ensayos clínicos de todas las indicaciones, 34.756 pacientes fueron tratados con CYMBALTA®. De estos, un 26,9% (9337) tomaron CYMBALTA® durante al menos 6 meses, y un 12,4% (4317) durante al menos un año. La siguiente lista no tiene como fin incluir reacciones (1) ya incluidas en tablas anteriores ni en indicaciones que figuran en alguna otra parte del etiquetado, (2) donde el fármaco era una causa remota, (3) muy generales que casi no brindaban información, (4) que no se consideraron tener implicaciones clínicas significativas, o (5) que ocurrían a un índice igual o menor que con el placebo.

Las reacciones están categorizadas según el sistema orgánico de acuerdo a las siguientes definiciones: reacciones adversas frecuentes son aquéllas que ocurren en al menos 1/100 pacientes; reacciones adversas no frecuentes son aquéllas que ocurren en 1/100 a 1/1000 pacientes; reacciones esporádicas son aquéllas que ocurren en menos de 1/1000 pacientes.

Trastornos Cardíacos: Frecuente: palpitaciones; Infrecuente: infarto del miocardio y taquicardia.

Trastornos del Oído y Laberinto: Frecuente: vértigo; Infrecuente: dolor de oído y tinnitus.

Trastornos Endocrinos: Infrecuente: hipotiroidismo.

Trastornos de la Visión: Frecuente: visión borrosa; Infrecuente: diplopia, ojo seco, y dificultad visual.

Trastornos Gastrointestinales: Frecuente: flatulencia; Infrecuente: disfagia, eructos, gastritis, hemorragia gastrointestinal, halitosis, y estomatitis; Raro: úlcera gástrica.

Trastornos Generales y Condiciones del Lugar de Administración: Frecuente: escalofríos; Infrecuente: caídas, sensación de anormalidad, sensación de calor y/o frío, malestar general, y sed; Raro: trastornos en la marcha.

Infecciones e Infestaciones: Infrecuente: gastroenteritis y laringitis.

Investigaciones: Frecuente: aumento de peso, pérdida de peso; Infrecuente: aumento del colesterol en la sangre.

Trastornos Metabólicos y de Nutrición: Infrecuente: deshidratación e hiperlipidemia; Raro: dislipidemia.

Trastorno del Tejido Musculoesquelético y Conectivo: Frecuente: dolor musculoesquelético; Infrecuente: rigidez muscular y contracción muscular.

Trastornos del sistema nervioso: Frecuente: disgeusia, letargo, y parestesia/hipoestesia; Infrecuente: disturbios de atención, disquinesia, mioclono, y sueño de calidad deficiente; Raro: disartria.

Trastornos Psiquiátricos: Frecuente: sueños anormales y trastorno del sueño; Infrecuente: apatía, bruxismo, desorientación/estado de confusión, irritabilidad, cambios de estado de ánimo, e intento de suicidio; Raro: suicidio.

Trastornos Renales y Urinarios: Frecuente: frecuencia urinaria; Infrecuente: disuria, urgencia para orinar, nicturia, poliuria, y olor anormal de la orina.

Trastornos del Aparato Reproductor y de los Senos: Frecuente: anorgasmia/orgasmos anormales; Infrecuente: síntomas menopáusicos, disfunción sexual y dolor testicular; Raro: desorden menstrual.

Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino: Frecuente: bostezo, dolor orofaríngeo; Infrecuente: estrechez o sensación de opresión en la garganta.

Trastornos Dermatológicos y del Tejido Subcutáneo: Frecuente: prurito; Infrecuente: sudor frío, dermatitis de contacto, eritema, mayor tendencia a hematomas, sudoración nocturna, y reacción fotosensible; Raro: equimosis.

Trastornos Vasculares: Frecuente: sofocos; Infrecuente: enrojecimiento, hipotensión ortostática, y frío periférico.

Reportes Espontáneos Post Comercialización

Durante el uso posterior a la aprobación de Cymbalta® se identificaron las siguientes reacciones adversas. Ya que estas reacciones fueron reportadas voluntariamente por una población de un tamaño incierto, no siempre es

posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición al fármaco.

Las reacciones adversas reportadas desde su introducción en el mercado temporalmente relacionadas a la terapia con Cymbalta® y que no han sido mencionadas en otros espacios incluyen: pancreatitis aguda, reacción anafiláctica, agresión y enojo (particularmente en la fase inicial del tratamiento o después de la discontinuación del tratamiento), edema angioneurótico, glaucoma de ángulo estrecho, vasculitis cutánea (a veces asociadas con compromiso sistémico), trastorno extrapiramidal, galactorrea, hemorragia ginecológica, alucinaciones, hiperglucemia, hiperprolactinemia, hipersensibilidad, crisis hipertensiva, colitis (microscópica o no especificada), espasmo muscular, sarpullido, síndrome de las piernas inquietas, convulsiones luego de discontinuar el tratamiento, arritmia supraventricular, tinnitus (luego de discontinuar el tratamiento), trismo y urticaria.

3.1.9.3. EDARBI CLD, EDARBI CLD 40mg/12.5mg

Expediente : 20067475/20054404
Radicado : 2017158213/2017158211
Fecha : 31/10/2017
Interesado : Takeda S.A.S

Composición:

Cada tableta contiene 40 mg de azilsartan medoxomilo sal de potasio equivalente a azilsartan medoxomilo

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Indicado para el tratamiento de la hipertensión moderada a grave.

Contraindicaciones:

Edarbi cld está contraindicado en pacientes con anuria y/o hipersensibilidad a los fármacos. Embarazo. No se debe utilizar concomitantemente con aliskireno en pacientes con diabetes mellitus tipo ii, debido al riesgo de complicaciones cardiovasculares y renales.

Precauciones y Advertencias: Si se detecta embarazo, se debe interrumpir la administración de edarbi cld lo antes posible. Puede producir hiperuricemia o precipitar un cuadro de gota. En casos poco frecuentes (probablemente menos de un embarazo en cada mil), no se dispone de un fármaco alternativo que actúe sobre el sistema renina-angiotensina. En esos casos, se debe informar a la madre sobre los posibles peligros para el feto y se deben realizar exámenes por ultrasonido seriales para evaluar el ambiente intraamniótico. Los pacientes con reducción de volumen y/o sal, puede aparecer hipotensión sintomática después de iniciar el tratamiento con edarbi cld. los pacientes con deterioro de la función renal pueden presentar efectos acumulativos del fármaco. si se vuelve evidente un deterioro renal progresivo, es necesario volver a evaluar con cuidado el tratamiento con edarbi cld y considerar la suspensión o interrupción de la terapia diurética. Como en todos los diuréticos tiazídicos se debe tener precaución con el desarrollo de desequilibrios electrolíticos como hipopotasemia, hiponatremia, hipopotasemia y déficit de cloruros. Debido al potencial de efectos adversos sobre el bebé lactante, se debe decidir entre interrumpir la lactancia o interrumpir el fármaco, según la importancia del fármaco para la madre.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas
- Modificación de ítem mecanismo de acción – Farmacocinética
- Inserto e Información Para Prescribir Versión CCDS v.4.0 del 23Sep2015

Nueva Dosificación:

Dosis y Vía De Administración: Oral

La dosis inicial recomendada de Edarbi CLD® es de 40/12.5 mg, tomada por vía oral una vez al día. La dosis máxima de Edarbi CLD® es de 40/25 mg una vez al día.

Edarbi CLD® se puede tomar con o sin alimentos.

Poblaciones especiales de pacientes
Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis a los pacientes con insuficiencia renal (eGFR 60-90 mL/min/1.73 m²) a insuficiencia renal moderada (eGFR 30-60 mL/min/1.73 m²). La seguridad y eficacia no ha sido establecida en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²).

Insuficiencia hepática

No es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. La seguridad y eficacia no ha sido establecida en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Volumen intravascular o depleción salina

Volumen correcto y/o depleción de sal antes de la administración

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- Anuria.
- Embarazo.
- Hiponatremia refractaria
- No administrar aliskireno con Edarbi CLD® en pacientes con diabetes y/o en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa.

Nuevas Precauciones Generales:

Azilsartán medoxomilo/clortalidona:

Insuficiencia renal

Monitorear por si hay deterioro de la función renal en pacientes con insuficiencia renal.

Alteraciones del equilibrio electrolítico

Puede presentarse hipotensión en pacientes hipertensos con bajo volumen y/o depleción salina. Monitorear de manera periódica los electrolitos séricos.

Hipotensión en hipertensos, pacientes con depleción de volumen/sal

Se puede producir hipotensión en pacientes hipertensos con volumen y/o depleción de sal.

Estenosis de la arteria renal

La función renal puede deteriorarse en pacientes con estenosis de la arteria renal.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS):

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ACE, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II o productos que contienen aliskireno aumentan el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). No se recomienda el bloqueo dual del RAAS a través del uso combinado de inhibidores de la ACE, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II o aliskireno.

Clortalidona:

Insuficiencia hepática

La clortalidona debe ser utilizada con precaución en pacientes con función hepática deteriorada o con falla hepática progresiva, ya que las alteraciones menores de fluidos y electrolitos pueden precipitar un coma hepático.

No hay experiencia clínica con Edarbi CLD® en pacientes con función hepática deteriorada.

Insuficiencia renal

Clortalidona se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal, ya que la clortalidona puede precipitar la azotemia. Si la insuficiencia renal progresiva se hace evidente, como se indica por el aumento de nitrógeno ureico en sangre, considere la posibilidad de detener o discontinuar el tratamiento con diuréticos.

Desequilibrios electrolíticos

La hipopotasemia se puede desarrollar con clortalidona. Edarbi CLD® atenúa la hipopotasemia asociada con la clortalidona. En pacientes con niveles normales de potasio al inicio de los estudios, 1.7% de los pacientes tratados con Edarbi CLD®, 0.9% de pacientes tratados con azilsartán medoxomilo y 13.4% de los pacientes tratados con clortalidona cambiaron a valores bajos de potasio (menos de 3.4 mmol/L).

Hiperuricemia

Puede presentarse hiperuricemia o gota en ciertos pacientes que reciban clortalidona.

Restricciones De Uso Durante El Embarazo Y La Lactancia

Embarazo

Categoría D

Edarbi CLD® no debe ser administrado durante el embarazo.

Edarbi CLD® debe ser discontinuado una vez sea detectado embarazo en la paciente. Los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-

angiotensina pueden causar morbilidad fetal y neonatal y muerte cuando son administrados a mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre.

Uso durante la lactancia

Se debe tomar una decisión sobre interrumpir la lactancia o discontinuar la administración del medicamento tomando en cuenta la importancia del medicamento en la madre

Nuevas Reacciones Adversas:

Mareo, hipotensión, diarrea, creatinina sérica elevada, fatiga, aumento de ácido úrico en sangre, incremento de urea en sangre, espasmos musculares, hiponatremia, náusea*, salpullido*, prurito*, angioedema*, síncope*, Pérdida del conocimiento*.

*Reportes post-comercialización.

Nuevo ítem de Mecanismo de Acción:

Mecanismo de Acción

Los ingredientes activos de Edarbi CLD® actúan sobre dos mecanismos separados que participan en la regulación de la presión arterial.

Azilsartán medoxomilo

La angiotensina II se forma a partir de la angiotensina I mediante una reacción catalizada por enzimas convertidoras de la angiotensina (ECA, cinasa II). La angiotensina II es el principal agente vasopresor del sistema renina-angiotensina, con efectos que incluyen vasoconstricción, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción renal del sodio. Azilsartán medoxomilo es un profármaco de administración oral que se convierte rápidamente por esterasas en el tracto gastrointestinal y/o durante la absorción de la fracción activa, azilsartán.

Clortalidona

La clortalidona produce diuresis con aumento de la excreción de sodio y cloruros. El sitio de acción parece ser el túbulo renal distal (parte enrevesada cercana), la inhibición de la reabsorción de NaCl (por antagonizar el cotransportador Na⁺-Cl) y promoverla reabsorción de Ca⁺⁺ (por un mecanismo desconocido). La entrega mejorada de Na⁺ y agua al túbulo colector cortical y/o la velocidad de flujo aumentado conduce a un aumento de la secreción y eliminación de K⁺ y H⁺.

Farmacocinética

Absorción

Tras la administración oral de Edarbi CLD[®], las concentraciones máximas en plasma de azilsartán y clortalidona se alcanzan 3 horas y 1 hora después, respectivamente. La tasa $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$ y la absorción (ABC) de azilsartán son similares cuando se administra solo o con clortalidona. La absorción (ABC) de la clortalidona es similar cuando se administra sola o con azilsartán; no obstante, la $C_{m\acute{a}x}$ de la clortalidona de Edarbi CLD[®] fue 45-47% mayor.

No hay un efecto clínico importante de los alimentos en la biodisponibilidad de Edarbi CLD[®].

Distribución

Clortalidona: En sangre total, la clortalidona se une predominantemente a la anhidrasa carbónica eritrocitaria. En el plasma, aproximadamente 75% de la clortalidona se une a las proteínas plasmáticas, y 58% del fármaco se une a la albúmina. La clortalidona atraviesa la barrera placentaria y pasa a la leche materna. Cuando las madres fueron tratadas antes y después del nacimiento con 50 mg al día clortalidona, los niveles de clortalidona en toda la sangre del feto eran alrededor del 15% de los que se encuentran en la sangre materna. Las concentraciones de clortalidona en el líquido amniótico y la leche materna son aproximadamente el 4% de las encontradas en la sangre materna.

Metabolismo y eliminación

Azilsartán medoxomilo: El azilsartán medoxomilo, cuando se administra solo o en combinación con clortalidona es eliminado del plasma con una vida media de eliminación de 11-13 horas

Clortalidona: La clortalidona cuando se administra sola o en combinación con el azilsartán medoxomilo es eliminada del plasma con una vida media de eliminación de 42-45 horas (Estudio 491CLD-103 y 491CLD-106). La vida media de eliminación inalterada después de la dosis siguiente. La mayoría de la cantidad absorbida de clortalidona se excreta por vía renal con un aclaramiento plasmático medio de 55-57 ml/min (Estudio 491CLD-103). Por el contrario, el metabolismo y la excreción a través del hígado y la bilis juegan un papel menor en la eliminación de la sustancia. Aproximadamente el 70% de clortalidona se excreta en la orina y las heces dentro de las 120 horas, principalmente en forma inalterada

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones, Precauciones y Advertencias**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Modificación de ítem mecanismo de acción – Farmacocinética**
- **Inserto e Información Para Prescribir Versión CCDS v.4.0 del 23Sep2015**

Nueva Dosificación:

Dosis y Vía De Administración: Oral

La dosis inicial recomendada de Edarbi CLD® es de 40/12.5 mg, tomada por vía oral una vez al día. La dosis máxima de Edarbi CLD® es de 40/25 mg una vez al día.

Edarbi CLD® se puede tomar con o sin alimentos.

Poblaciones especiales de pacientes

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis a los pacientes con insuficiencia renal (eGFR 60-90 mL/min/1.73 m²) a insuficiencia renal moderada (eGFR 30-60 mL/min/1.73 m²).

La seguridad y eficacia no ha sido establecida en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²).

Insuficiencia hepática

No es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. La seguridad y eficacia no ha sido establecida en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Volumen intravascular o depleción salina

Volumen correcto y/o depleción de sal antes de la administración

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Nuevas Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- Anuria.
- Embarazo.
- Hiponatremia refractaria
- No administrar aliskireno con Edarbi CLD® en pacientes con diabetes y/o en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa.

Nuevas Precauciones Generales:

Azilsartán medoxomilo/clortalidona:

Insuficiencia renal

Monitorear por si hay deterioro de la función renal en pacientes con insuficiencia renal.

Alteraciones del equilibrio electrolítico

Puede presentarse hipotensión en pacientes hipertensos con bajo volumen y/o depleción salina. Monitorear de manera periódica los electrolitos séricos.

Hipotensión en hipertensos, pacientes con depleción de volumen/sal

Se puede producir hipotensión en pacientes hipertensos con volumen y/o depleción de sal.

Estenosis de la arteria renal

La función renal puede deteriorarse en pacientes con estenosis de la arteria renal.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS):

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ACE, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II o productos que contienen aliskireno aumentan el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). No se recomienda el bloqueo dual del RAAS a través del uso combinado de inhibidores de la ACE, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II o aliskireno.

Clortalidona:

Insuficiencia hepática

La clortalidona debe ser utilizada con precaución en pacientes con función hepática deteriorada o con falla hepática progresiva, ya que las alteraciones menores de fluidos y electrolitos pueden precipitar un coma hepático.

No hay experiencia clínica con Edarbi CLD® en pacientes con función hepática deteriorada.

Insuficiencia renal

Clortalidona se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal, ya que la clortalidona puede precipitar la azotemia. Si la insuficiencia renal progresiva se hace evidente, como se indica por el aumento de nitrógeno ureico en sangre, considere la posibilidad de detener o discontinuar el tratamiento con diuréticos.

Desequilibrios electrolíticos

La hipopotasemia se puede desarrollar con clortalidona. Edarbi CLD® atenúa la hipopotasemia asociada con la clortalidona. En pacientes con niveles normales de potasio al inicio de los estudios, 1.7% de los pacientes tratados con Edarbi CLD®, 0.9% de pacientes tratados con azilsartán medoxomilo y 13.4% de los pacientes tratados con clortalidona cambiaron a valores bajos de potasio (menos de 3.4 mmol/L).

Hiperuricemia

Puede presentarse hiperuricemia o gota en ciertos pacientes que reciban clortalidona.

Restricciones De Uso Durante El Embarazo Y La Lactancia

Embarazo

Categoría D

Edarbi CLD® no debe ser administrado durante el embarazo.

Edarbi CLD® debe ser discontinuado una vez sea detectado embarazo en la paciente. Los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar morbilidad fetal y neonatal y muerte cuando son administrados a mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre.

Uso durante la lactancia

Se debe tomar una decisión sobre interrumpir la lactancia o discontinuar la administración del medicamento tomando en cuenta la importancia del medicamento en la madre

Nuevas Reacciones Adversas:

Mareo, hipotensión, diarrea, creatinina sérica elevada, fatiga, aumento de ácido úrico en sangre, incremento de urea en sangre, espasmos musculares, hiponatremia, náusea*, salpullido*, prurito*, angioedema*, síncope*, Pérdida del conocimiento*.

*Reportes post-comercialización.

Nuevo ítem de Mecanismo de Acción:

Mecanismo de Acción

Los ingredientes activos de Edarbi CLD® actúan sobre dos mecanismos separados que participan en la regulación de la presión arterial.

Azilsartán medoxomilo

La angiotensina II se forma a partir de la angiotensina I mediante una reacción catalizada por enzimas convertidoras de la angiotensina (ECA, cinasa II). La angiotensina II es el principal agente vasopresor del sistema renina-angiotensina, con efectos que incluyen vasoconstricción, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción renal del sodio. Azilsartán medoxomilo es un profármaco de administración oral que se convierte rápidamente por esterases en el tracto gastrointestinal y/o durante la absorción de la fracción activa, azilsartán.

Clortalidona

La clortalidona produce diuresis con aumento de la excreción de sodio y cloruros. El sitio de acción parece ser el túbulo renal distal (parte enrevesada cercana), la inhibición de la reabsorción de NaCl (por antagonizar el cotransportador Na⁺-Cl) y promoverla reabsorción de Ca⁺⁺ (por un mecanismo desconocido). La entrega mejorada de Na⁺ y agua al túbulo colector cortical y/o la velocidad de flujo aumentado conduce a un aumento de la secreción y eliminación de K⁺ y H⁺.

Farmacocinética

Absorción

Tras la administración oral de Edarbi CLD®, las concentraciones máximas en plasma de azilsartán y clortalidona se alcanzan 3 horas y 1 hora después, respectivamente. La tasa C_{máx} y T_{máx} y la absorción (ABC) de azilsartán son similares cuando se administra solo o con clortalidona. La absorción (ABC) de la clortalidona es similar cuando se administra sola o con azilsartán; no obstante, la C_{máx} de la clortalidona de Edarbi CLD® fue 45-47% mayor. No hay un efecto clínico importante de los alimentos en la biodisponibilidad de Edarbi CLD®.

Distribución

Clortalidona: En sangre total, la clortalidona se une predominantemente a la anhidrasa carbónica eritrocitaria. En el plasma, aproximadamente 75% de la

clortalidona se une a las proteínas plasmáticas, y 58% del fármaco se une a la albúmina. La clortalidona atraviesa la barrera placentaria y pasa a la leche materna. Cuando las madres fueron tratadas antes y después del nacimiento con 50 mg al día clortalidona, los niveles de clortalidona en toda la sangre del feto eran alrededor del 15% de los que se encuentran en la sangre materna. Las concentraciones de clortalidona en el líquido amniótico y la leche materna son aproximadamente el 4% de las encontradas en la sangre materna.

Metabolismo y eliminación

Azilsartán medoxomilo: El azilsartán medoxomilo, cuando se administra solo o en combinación con clortalidona es eliminado del plasma con una vida media de eliminación de 11-13 horas

Clortalidona: La clortalidona cuando se administra sola o en combinación con el azilsartán medoxomilo es eliminada del plasma con una vida media de eliminación de 42-45 horas (Estudio 491CLD-103 y 491CLD-106). La vida media de eliminación inalterada después de la dosis siguiente. La mayoría de la cantidad absorbida de clortalidona se excreta por vía renal con un aclaramiento plasmático medio de 55-57 ml/min (Estudio 491CLD-103). Por el contrario, el metabolismo y la excreción a través del hígado y la bilis juegan un papel menor en la eliminación de la sustancia. Aproximadamente el 70% de clortalidona se excreta en la orina y las heces dentro de las 120 horas, principalmente en forma inalterada

3.1.9.4. WINADEINE® TABLETAS WINADEINE® F TABLETAS

Expediente : 27363/ 51522
Radicado : 2017038729/ 2017038735/2017166898
Fecha : 16/11/2017
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

- Winadeine® Tabletas: Cada tableta contiene: Acetaminofén 325 mg y Fosfato de Codeína Hemidrato equivalente a Fosfato de codeína 8 mg
- Winadeine® F Tabletas: Cada tableta contiene: Acetaminofén 325 mg y Fosfato de Codeína 30 mg

Forma Farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

En trastornos dolorosos como cefaleas, dismenorrea, procesos con algias musculoesqueléticas, mialgias y neuralgias, ejerce acción antipirética.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los componentes, depresión respiratoria, estados asmáticos, pacientes metabolizadores ultra-rápidos de cyp2d6, pacientes con trauma cráneo encefálico con aumento de la presión intracraneal; tercer trimestre del embarazo, parto, y lactancia. No administrar en menores de doce años.

Contraindicaciones relativas a Acetaminofén:

No se debe utilizar en pacientes con:

- Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.
- Hipersensibilidad conocida al acetaminofén o a cualquiera de los excipientes de la formulación.
- Deterioro de la función hepática (por ejemplo, debido a la hepatitis) o con síndrome de gilbert.
- Deterioro de la función renal.

Contraindicaciones relativas a codeína:

- El uso de codeína se contraindica en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración como es el caso de trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardíaca grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores, trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos.
- La codeína se contraindica en pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía / adenoidectomía para el manejo del síndrome de apnea obstructiva del sueño, ya que estos pacientes son más susceptibles a las reacciones adversas respiratorias.

Nuevas precauciones y advertencias:

Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, severa depresión del sistema nervioso, extrema precaución en pacientes con hipercapnia, anoxia, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo no controlado, EPOC.

En metabolizadores ultra-rápidos hay un incremento en el riesgo de desarrollar toxicidad por opioides aún a dosis bajas. La prevalencia de metabolizadores ultra-rápidos cyp2d6 difiere de acuerdo al grupo étnico y racial y ha sido estimada en 1.2%-2% en asiáticos, 1%-6.5% en caucásicos, 3,4%-6,5% en afroamericanos y 29% en africanos y etíope. Los síntomas de la intoxicación por opioides incluyen náuseas, vómito, constipación, pérdida del apetito y somnolencia. En los casos severos puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria. La codeína no está recomendada para el uso en niños en quienes la función respiratoria puede estar comprometida.

Advertencias y precauciones relativas a Acetaminofén:

El Acetaminofén no debe tomarse durante periodos prolongados de tiempo o en dosis mayores, sin consultar a un médico u odontólogo.

Si hay alguna sospecha, aunque modesta, de una sobredosis de Acetaminofén, un médico debe ser contactado inmediatamente.

El Acetaminofén deberá darse con cuidado a pacientes que tienen deterioro de la función hepática o renal; el British National Formulary (BNF) 61 recomienda evitar las dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática. También deberá darse con cuidado a los pacientes que tienen dependencia de alcohol, malnutrición crónica, o deshidratación. Puede ocurrir hepatotoxicidad con el Acetaminofén aún en dosis terapéuticas, después de períodos cortos de tratamiento y en pacientes con enfermedad hepática pre-existente. Debe tenerse precaución en los pacientes que tengan una hipersensibilidad subyacente al ácido acetilsalicílico y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos aines.

Reacciones cutáneas severas: se han reportado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida como el síndrome de stevens-johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (net) con el uso de Acetaminofén. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y monitorear de cerca las reacciones cutáneas. Si se presentan signos y síntomas de SSJ y net (por ejemplo rash o erupción cutánea frecuentemente con ampollas o lesiones en mucosas) los pacientes deben suspender inmediatamente el tratamiento con Acetaminofén y consultar al médico.

Precauciones y advertencias relativas a codeína:

- Solo deben ser utilizados para el tratamiento del dolor agudo moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se

consideren adecuados otros analgésicos como el paracetamol o el ibuprofeno.

La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. La dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas. la duración total del tratamiento deberá limitarse a 3 días. Se deberá informar a los pacientes o sus cuidadores para que consulten a su médico si al cabo de los tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor, o si presentan señales de alarma

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017009930 del 18 de Agosto de 2017, conceptuado en el Acta No. 13 de 2017 numeral 3.4.5., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de Contraindicaciones y Advertencias
- Aprobación de Información Prescriptiva Acetaminofén GLU V4-LRC-22-Nov-2013 + Codeína GLUV3 -LRC-16-Diciembre -2016. Revisión Noviembre de 2017.

Nueva Dosificación:

Usos y administración de acetaminofén:

Administración en pacientes que tienen deterioro de la función hepática

Hay evidencias que sugieren que el acetaminofén se puede usar sin problema en pacientes que tienen deterioro de la función hepática; sin embargo, puede estar justificado dar una dosis reducida para evitar las sobredosis accidentales. El BNF 61 recomienda evitar las dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática; otros han sugerido no se deben exceder las dosis de 2 a 3 g al día en pacientes que tienen cirrosis que requieren uso a largo plazo ¹aunque una dosis diaria de 3g puede ser segura para uso a corto plazo o interrumpido.

Administración en pacientes que tienen deterioro de la función renal

En pacientes que tienen deterioro de la función renal con depuración de creatinina de 30 mL/minuto o menos se recomienda que el intervalo entre cada dosis intravenosa de acetaminofén se aumente a 6 horas.

Cefalea

Los analgésicos no opioides como el acetaminofén, la aspirina y otros aines se suelen intentar en primer lugar para el tratamiento sintomático de varios tipos de cefalea incluida la migraña y la cefalea tensional. Estos fármacos dados poco después de comenzados los síntomas pueden tratar con éxito un ataque agudo de migraña. Sin embargo, la absorción puede ser mala debido a la estasis gástrica que suele acompañar a la migraña. Por tal razón se ha sugerido el uso de preparaciones dispersables y efervescentes y de preparaciones compuestas que contienen fármacos como la metoclopramida que alivia la estasis gástrica.

Dolor

El acetaminofén se usa en el manejo del dolor leve a moderado. Su potencia es similar a la de la aspirina, pero su actividad antiinflamatoria es débil. El acetaminofén también se puede usar como adjunto de los opioides en el manejo del dolor intenso como el dolor del cáncer. El acetaminofén es la elección preferida para el dolor en los niños debido a la asociación de la aspirina con el síndrome de Reye en este grupo de edad. En el tratamiento de los trastornos reumáticos, su efecto antiinflamatorio débil limita la utilidad del acetaminofén. Sin embargo, puede resultar de provecho para el control del dolor simple en la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante, aunque estos pacientes por lo general necesitan los efectos antiinflamatorios adicionales que ofrecen los Aines. La inflamación de la sinovia casi siempre es un componente menor de la osteoartritis y el acetaminofén se recomienda por lo general como primera elección de tratamiento antes de intentar algún aine. El acetaminofén es útil para el alivio del dolor lumbar agudo.

La dependencia y la tolerancia no suponen un problema con los analgésicos no opioides como el acetaminofén, pero existe un techo de eficacia, por encima del cual el aumento de la dosis no tiene efecto terapéutico ulterior.

Nuevas Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los componentes, depresión respiratoria, estados asmáticos, pacientes metabolizadores ultra-rápidos de CYP2D6, pacientes con trauma cráneo encefálico con aumento de la presión intracraneal; tercer trimestre del embarazo, parto, y lactancia. No administrar en menores de doce años.

Contraindicaciones relativas a Acetaminofén:

No se debe utilizar en pacientes con:

- Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa
- Hipersensibilidad conocida al acetaminofén o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

- Deterioro de la función hepática (por ejemplo, debido a la hepatitis).
 - Con síndrome de Gilbert.
 - Deterioro de la función renal.
- Contraindicaciones relativas a Codeína: (Acta 16 de 2.014 numeral 3.6.5.):
- El uso de codeína se contraindica en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración como es el caso de trastornos neuromusculares, patología respiratoria o cardíaca grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores, trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos.
- La codeína se contraindica en pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía / adenoidectomía para el manejo de síndrome del apnea obstructiva del sueño, ya que estos pacientes son más susceptibles a las reacciones adversas respiratorias.

Advertencias y Precauciones De Uso:

Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión severa del sistema nervioso, extrema precaución en pacientes con hipercapnia, anoxia, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo no controlado, EPOC.

Metabolizadores ultra-rápidos:

En metabolizadores ultra-rápidos de codeína / opioides, hay un incremento en el riesgo de desarrollar toxicidad por opioides aún a dosis bajas.

La prevalencia de metabolizadores ultra-rápidos CYP2D6 difiere de acuerdo al grupo étnico y racial y ha sido estimada en 1.2%-2% en asiáticos, 1%-6.5% en caucásicos, 3,4%-6,5% en afroamericanos y 29% en africanos y Etiópes.

Los síntomas de la intoxicación por opioides incluyen náuseas, vómito, constipación, pérdida del apetito y somnolencia. En los casos severos puede incluir síntomas de depresión circulatoria y depresión.

La codeína no está recomendada para el uso en niños en quienes la función respiratoria puede estar comprometida.

Advertencias y Precauciones relativas a Acetaminofén:

El acetaminofén no debe tomarse durante periodos prolongados de tiempo o en dosis mayores, sin consultar a un médico u odontólogo.

Si hay alguna sospecha, aunque modesta, de una sobredosis de acetaminofén, un médico debe ser contactado inmediatamente.

El acetaminofén deberá darse con cuidado a pacientes que tienen deterioro de la función hepática o renal; el British National Formulary (BNF) 61 recomienda evitar las dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática. También deberá darse con cuidado a los pacientes que tienen dependencia de alcohol, malnutrición crónica, o deshidratación. Puede ocurrir hepatotoxicidad con el acetaminofén aún en dosis terapéuticas, después de períodos cortos de tratamiento y en pacientes con enfermedad hepática pre-existente. Ver también sección de interacciones. Debe tenerse precaución en los pacientes que tengan una hipersensibilidad subyacente a la aspirina y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos AINEs

Reacciones cutáneas severas: Se han reportado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida como el síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el uso de acetaminofén. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y monitorear de cerca las reacciones cutáneas. Si se presentan signos y síntomas de SSJ y NET (por ejemplo rash o erupción cutánea frecuentemente con ampollas o lesiones en mucosas) los pacientes deben suspender inmediatamente el tratamiento con acetaminofén y consultar al médico

Precauciones y Advertencias relativas a codeína:

- Solo deben ser utilizados para el tratamiento del dolor agudo moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados otros analgésicos como el paracetamol o el ibuprofeno.
- La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. La dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas. La duración total del tratamiento deberá limitarse a 3 días. Se deberá informar a los pacientes o sus cuidadores para que consulten a su médico si al cabo de los tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor, o si presentan señales de alarma.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 13 de 2017, numeral 3.4.5., la Sala Especializada de Medicamentos de la

Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de Contraindicaciones y Advertencias**
- **Información Prescriptiva Acetaminofén GLU V4-LRC-22-Nov-2013 + Codeína GLUV3 –LRC-16-Diciembre -2016. Revisión Noviembre de 2017.**

Nueva Dosificación:

Usos y administración de acetaminofén:

Administración en pacientes que tienen deterioro de la función hepática

Hay evidencias que sugieren que el acetaminofén se puede usar sin problema en pacientes que tienen deterioro de la función hepática; sin embargo, puede estar justificado dar una dosis reducida para evitar las sobredosis accidentales. El BNF 61 recomienda evitar las dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática; otros han sugerido no se deben exceder las dosis de 2 a 3 g al día en pacientes que tienen cirrosis que requieren uso a largo plazo ¹aunque una dosis diaria de 3g puede ser segura para uso a corto plazo o interrumpido.

Administración en pacientes que tienen deterioro de la función renal

En pacientes que tienen deterioro de la función renal con depuración de creatinina de 30 mL/minuto o menos se recomienda que el intervalo entre cada dosis intravenosa de acetaminofén se aumente a 6 horas.

Cefalea

Los analgésicos no opioides como el acetaminofén, la aspirina y otros aines se suelen intentar en primer lugar para el tratamiento sintomático de varios tipos de cefalea incluida la migraña y la cefalea tensional. Estos fármacos dados poco después de comenzados los síntomas pueden tratar con éxito un ataque agudo de migraña. Sin embargo, la absorción puede ser mala debido a la estasis gástrica que suele acompañar a la migraña. Por tal razón se ha sugerido el uso de preparaciones dispersables y efervescentes y de preparaciones compuestas que contienen fármacos como la metoclopramida que alivia la estasis gástrica.

Dolor

El acetaminofén se usa en el manejo del dolor leve a moderado. Su potencia es similar a la de la aspirina, pero su actividad antiinflamatoria es débil. El acetaminofén también se puede usar como adjunto de los opioides en el manejo del dolor intenso como el dolor del cáncer. El acetaminofén es la elección preferida para el dolor en los niños debido a la asociación de la aspirina con el síndrome de Reye en este grupo de edad. En el tratamiento de los trastornos reumáticos, su efecto antiinflamatorio débil limita la utilidad del acetaminofén. Sin embargo, puede resultar de provecho para el control del dolor simple en la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante, aunque estos pacientes por lo general necesitan los efectos antiinflamatorios adicionales que ofrecen los Aines. La inflamación de la sinovia casi siempre es un componente menor de la osteoartritis y el acetaminofén se recomienda por lo general como primera elección de tratamiento antes de intentar algún aine. El acetaminofén es útil para el alivio del dolor lumbar agudo.

La dependencia y la tolerancia no suponen un problema con los analgésicos no opioides como el acetaminofén, pero existe un techo de eficacia, por encima del cual el aumento de la dosis no tiene efecto terapéutico ulterior.

Nuevas Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los componentes, depresión respiratoria, estados asmáticos, pacientes metabolizadores ultrarápidos de CYP2D6, pacientes con trauma cráneo encefálico con aumento de la presión intracraneal; tercer trimestre del embarazo, parto, y lactancia. No administrar en menores de doce años.

Contraindicaciones relativas a Acetaminofén:

No se debe utilizar en pacientes con:

- Deficiencia conocida de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa
- Hipersensibilidad conocida al acetaminofén o a cualquiera de los excipientes de la formulación.
- Deterioro de la función hepática (por ejemplo, debido a la hepatitis).
 - Con síndrome de Gilbert.
 - Deterioro de la función renal.
- Contraindicaciones relativas a Codeína: (Acta 16 de 2.014 numeral 3.6.5.):
- El uso de codeína se contraindica en niños en los que pueda existir un compromiso de la respiración como es el caso de trastornos

neuromusculares, patología respiratoria o cardíaca grave, infecciones pulmonares o de vías aéreas superiores, trauma múltiple o aquellos niños que hayan sido sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos.

- La codeína se contraindica en pacientes menores de 18 años que vayan a ser intervenidos de amigdalectomía / adenoidectomía para el manejo de síndrome del apnea obstructiva del sueño, ya que estos pacientes son más susceptibles a las reacciones adversas respiratorias.

Advertencias y Precauciones De Uso:

Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal, ascitis, toxemia del embarazo, shock hipovolémico o séptico, depresión severa del sistema nervioso, extrema precaución en pacientes con hipercapnia, anoxia, convulsión, alcoholismo agudo, hipotiroidismo no controlado, EPOC.

Metabolizadores ultra-rápidos:

En metabolizadores ultra-rápidos de codeína / opioides, hay un incremento en el riesgo de desarrollar toxicidad por opioides aún a dosis bajas.

La prevalencia de metabolizadores ultra-rápidos CYP2D6 difiere de acuerdo al grupo étnico y racial y ha sido estimada en 1.2%-2% en asiáticos, 1%-6.5% en caucásicos, 3,4%-6,5% en afroamericanos y 29% en africanos y Etiópes.

Los síntomas de la intoxicación por opioides incluyen náuseas, vómito, constipación, pérdida del apetito y somnolencia. En los casos severos puede incluir síntomas de depresión circulatoria y depresión.

La codeína no está recomendada para el uso en niños en quienes la función respiratoria puede estar comprometida.

Advertencias y Precauciones relativas a Acetaminofén:

El acetaminofén no debe tomarse durante periodos prolongados de tiempo o en dosis mayores, sin consultar a un médico u odontólogo.

Si hay alguna sospecha, aunque modesta, de una sobredosis de acetaminofén, un médico debe ser contactado inmediatamente.

El acetaminofén deberá darse con cuidado a pacientes que tienen deterioro de la función hepática o renal; el British National Formulary (BNF) 61 recomienda evitar las dosis grandes en pacientes que tienen deterioro de la función hepática. También deberá darse con cuidado a los pacientes que tienen dependencia de alcohol, malnutrición crónica, o deshidratación. Puede ocurrir hepatotoxicidad con el acetaminofén aún en dosis terapéuticas, después de períodos cortos de tratamiento y en pacientes con enfermedad hepática pre-existente. Ver también sección de interacciones. Debe tenerse precaución en los pacientes que tengan una hipersensibilidad subyacente a la aspirina y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos AINEs

Reacciones cutáneas severas: Se han reportado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida como el síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) con el uso de acetaminofén. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas y monitorear de cerca las reacciones cutáneas. Si se presentan signos y síntomas de SSJ y NET (por ejemplo rash o erupción cutánea frecuentemente con ampollas o lesiones en mucosas) los pacientes deben suspender inmediatamente el tratamiento con acetaminofén y consultar al médico

Precauciones y Advertencias relativas a codeína:

- Solo deben ser utilizados para el tratamiento del dolor agudo moderado a severo en pacientes mayores de 12 años de edad, cuando no se consideren adecuados otros analgésicos como el paracetamol o el ibuprofeno.
- La codeína deberá utilizarse en niños mayores de 12 años a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible. La dosis podrá repartirse hasta en 4 tomas diarias, administradas a intervalos no inferiores a 6 horas. La duración total del tratamiento deberá limitarse a 3 días. Se deberá informar a los pacientes o sus cuidadores para que consulten a su médico si al cabo de los tres días no se ha alcanzado alivio sintomático del dolor, o si presentan señales de alarma.

3.1.9.5. DOLEX NIÑOS 3.2% JARABE DOLEX NIÑOS 100 mg TABLETAS MASTICABLE

Expediente : 19933739/32187
Radicado : 2017166083/2017166086
Fecha : 15/11/2017
Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada 100mL contienen 3.2g de Acetaminofen
- Cada tableta masticable contiene 100mg de Acetaminofen Encapsulado 92% (Acetaminofen 92% + Etilcelulosa 8%) Equivalente A Acetaminofen

Forma farmacéutica: Jarabe / Tableta Masticable

Indicaciones: Analgésico, Antipiretico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Precauciones y advertencias: En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento que contiene acetaminofén/paracetamol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, no deben consumir las formulaciones que contienen sorbitol. Cada 5 ml del producto contienen 2 gramos de sorbitol. Si los síntomas persisten, consulte a su médico. Manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Grupo Etario
- Modificación de contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Información Para Prescribir Producto 1: Dolex Niños 3.2% Jarabe: Versión 13 (Octubre de 2017) GDS V7.0
- Información Para Prescribir Producto 2: Dolex Niños 100 mg Tabletas masticables: Versión 13 (Octubre de 2017) GDS V7.0

Nueva Dosificación:

Producto 1: Dolex Niños 3.2% Jarabe

Información para prescribir:

Para niños de 2 a 12 años:

Se administra únicamente por vía oral.

Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).

Presione (empuje) fuertemente la tapa de seguridad hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda.

Mida la cantidad exacta de líquido en el dosificador que viene con el producto, el cual esta graduado en mililitros y le permite medir la dosis de acuerdo al peso.

Haga que el niño tome el líquido. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de Peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (mL)
12,0 – 14,0	2	4,5
14,1 – 16,0	3	5,5
16,1 – 18,-	4	6
18,2 – 20,1	5	6,5
20,2 – 22,2	6	7
22,3 – 25,0	7	8
25,1 – 28,1	8	9
28,2 – 31,7	9	10
31,8 – 36,0	10	11,5
36,1 – 41,0	11	13
41,1 – 45,0	12	14,5

La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.

No exceder la dosis recomendada.

No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas

Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.

Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el período más corto de tratamiento.

No use por más de 3 días sin consultar al médico.

Información para el consumidor:

Para niños de 2 a 12 años: Elija la dosis según el peso actual del niño, si no lo sabe consulte la edad en la siguiente tabla. Presione fuertemente la tapa hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda. Mida la cantidad exacta con el dosificador (jeringa) siguiendo las siguientes instrucciones y haga que el niño tome el jarabe.

Introduzca el dosificador (jeringa) en el frasco, la cual deberá estar limpia y seca. Extraiga con el dosificador (jeringa) la cantidad de jarabe requerida. Verifique que la cantidad de mililitros medida en el dosificador coincida con la recomendada en la tabla.

Administre únicamente por vía oral.

Para saber la dosis adecuada siga la siguiente tabla o consulte a su médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (años)	Dosis (mL)
12.0 - 14.0	2	4.5
14.1 - 16.0	3	5.5
16.1 - 18.1	4	6
18.2 - 20.1	5	6.5
20.2 - 22.2	6	7
22.3 - 25.0	7	8
25.1 - 28.1	8	9
28.2 - 31.7	9	10
31.8 - 36.0	10	11.5
36.1 - 41.0	11	13
41.1 - 45.0	12	14.5

La dosis máxima en 24 horas es 60 mg/kg distribuida en dosis individuales de 10 mg/Kg.

No exceder la dosis recomendada.

No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas

Debe esperar mínimo 4 horas entre cada dosis.

Debe usar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia, y la duración de tratamiento más corta.

No use por más de 3 días sin consultar al médico

Producto 2: Dolex Niños 100 mg Tabletas masticables

Información para prescribir:

Para niños de 2 a 12 años.

Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).

Administrar únicamente por vía oral.

Haga que el niño mastique las tabletas. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de Peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (tabletas)
12,0 – 14,0	2	1,5
14,1 – 16,0	3	2,0
16,1 – 18,1	4	2,0
18,2 – 20,1	5	2,0
20,2 – 22,2	6	2,5
22,3 – 25,0	7	2,5
25,1 – 28,1	8	3,0
28,2 – 31,7	9	3,5
31,8 – 36,0	10	4,0
36,1 – 41,0	11	4,5
41,1 – 45,0	12	4,5

Niños de 2 a 12 años: La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.

No exceder la dosis recomendada.

No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas

Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.

Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el período más corto de tratamiento.

No use por más de 3 días sin consultar al médico

Niños menores de 2 años: No recomendado.

Información para el consumidor:

Para niños de 2 a 12 años.

Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño. Si no lo sabe, consulte la edad en la siguiente tabla

Administrar únicamente por vía oral.

Haga que el niño mastique las tabletas. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (años)	Dosis (tabletas masticables)
12.0 – 14.0	2	1.5
14.1 – 16.0	3	2.0
16.1 - 18.1	4	2.0
18.2 - 20.1	5	2.0
20.2 - 22.2	6	2.5
22.3 - 25.0	7	2.5
25.1 - 28.1	8	3.0
28.2 - 31.7	9	3.5

31.8 - 36.0	10	4.0
36.1 - 41.0	11	4.5
41.1 - 45.0	12	4.5

La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.

No exceder la dosis recomendada.

No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas

Debe esperar mínimo 4 horas entre cada dosis.

Debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia y la duración de tratamiento más corta.

No use por más de 3 días sin consultar al médico

Niños menores de 2 años: No recomendado.

Sobredosis: (este ítem aplica para los 2 productos)

Información para prescribir:

La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática que puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte. Se ha observado pancreatitis aguda usualmente con disfunción y toxicidad hepática. En el caso de una sobredosis se requiere manejo médico inmediato, así no se encuentren presentes síntomas de sobredosificación.

Si se confirma o sospecha una sobredosis, se debe acudir inmediatamente al hospital o centro médico más cercano para tratamiento y manejo por expertos, aún si el paciente se siente bien o no presenta ningún síntoma, debido al riesgo de daño hepático retardado.

Antídoto: N-acetilcisteína o Metionina.

Información para el consumidor:

Sobredosis: Si excedió la dosis recomendada, acudir inmediatamente al hospital incluso si no hay síntomas, debido al riesgo de falla hepática.

Nuevo Grupo Etario:

Producto 1: Dolex Niños 3.2% Jarabe

Información para prescribir:

Para niños de 2 a 12 años:

Se administra únicamente por vía oral.

- Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).

- Presione (empuje) fuertemente la tapa de seguridad hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda.
- Mida la cantidad exacta de líquido en el dosificador que viene con el producto, el cual esta graduado en mililitros y le permite medir la dosis de acuerdo al peso.
- Haga que el niño tome el líquido. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de Peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (mL)
12,0 – 14,0	2	4,5
14,1 – 16,0	3	5,5
16,1 – 18,-	4	6
18,2 – 20,1	5	6,5
20,2 – 22,2	6	7
22,3 – 25,0	7	8
25,1 – 28,1	8	9
28,2 – 31,7	9	10
31,8 – 36,0	10	11,5
36,1 – 41,0	11	13
41,1 – 45,0	12	14,5

- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el período más corto de tratamiento.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico.

Información para el consumidor:

Para niños de 2 a 12 años: Elija la dosis según el peso actual del niño, si no lo sabe consulte la edad en la siguiente tabla. Presione fuertemente la tapa hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda. Mida la cantidad exacta con el dosificador (jeringa) siguiendo las siguientes instrucciones y haga que el niño tome el jarabe.

- Introduzca el dosificador (jeringa) en el frasco, la cual deberá estar limpia y seca.
- Extraiga con el dosificador (jeringa) la cantidad de jarabe requerida. Verifique que la cantidad de mililitros medida en el dosificador coincida con la recomendada en la tabla.
- Administre únicamente por vía oral.

Para saber la dosis adecuada siga la siguiente tabla o consulte a su médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (años)	Dosis (mL)
12.0 - 14.0	2	4.5
14.1 - 16.0	3	5.5
16.1 - 18.1	4	6
18.2 - 20.1	5	6.5
20.2 - 22.2	6	7
22.3 - 25.0	7	8
25.1 - 28.1	8	9
28.2 - 31.7	9	10
31.8 - 36.0	10	11.5
36.1 - 41.0	11	13
41.1 - 45.0	12	14.5

- La dosis máxima en 24 horas es 60 mg/kg distribuida en dosis individuales de 10 mg/Kg.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Debe esperar mínimo 4 horas entre cada dosis.
- Debe usar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia, y la duración de tratamiento más corta.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico

Producto 2: Dolex Niños 100 mg Tabletas masticables

Información para prescribir:

Para niños de 2 a 12 años.

- Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).
- Administrar únicamente por vía oral.
- Haga que el niño mastique las tabletas. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de Peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (tabletas)
12,0 – 14,0	2	1,5
14,1 – 16,0	3	2,0
16,1 – 18,1	4	2,0
18,2 – 20,1	5	2,0
20,2 – 22,2	6	2,5

22,3 – 25,0	7	2,5
25,1 – 28,1	8	3,0
28,2 – 31,7	9	3,5
31,8 – 36,0	10	4,0
36,1 – 41,0	11	4,5
41,1 – 45,0	12	4,5

- Niños de 2 a 12 años: La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el período más corto de tratamiento.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico
- Niños menores de 2 años: No recomendado.

Información para el consumidor:

Para niños de 2 a 12 años.

- Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño. Si no lo sabe, consulte la edad en la siguiente tabla
- Administrar únicamente por vía oral.
- Haga que el niño mastique las tabletas. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (años)	Dosis (tabletas masticables)
12.0 – 14.0	2	1.5
14.1 – 16.0	3	2.0
16.1 - 18.1	4	2.0
18.2 - 20.1	5	2.0
20.2 - 22.2	6	2.5
22.3 - 25.0	7	2.5
25.1 - 28.1	8	3.0
28.2 - 31.7	9	3.5
31.8 - 36.0	10	4.0
36.1 - 41.0	11	4.5
41.1 - 45.0	12	4.5

- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.

- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Debe esperar mínimo 4 horas entre cada dosis.
- Debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia y la duración de tratamiento más corta.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico
- Niños menores de 2 años: No recomendado

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Producto 1: Dolex Niños 3.2% Jarabe

Información para prescribir:

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática, la cual puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. Pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia hepática o renal, deben consultar con el médico antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal, grandes consumidores crónicos de alcohol o que tienen sepsis.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Este producto contiene sorbitol, el cual puede causar molestias gastrointestinales y un efecto laxante leve.
- Cada mililitro del jarabe contiene 0.4 g de sorbitol
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Uso En Embarazo y Lactancia:

Como con el uso de cualquier medicamento durante el embarazo, las mujeres embarazadas deben consultar al médico antes de tomar Acetaminofén. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja y la duración más corta de tratamiento.

El Acetaminofén se excreta en la leche materna pero no en una cantidad clínicamente significativa a las dosis recomendadas. Los datos disponibles publicados no lo contraindican durante la lactancia.

Información para el consumidor:

Precauciones y advertencias: Contiene Acetaminofén. No exceder la dosis recomendada ya que puede causar daño grave al hígado. No usar este medicamento si el niño está usando otro medicamento que contiene acetaminofén excepto por recomendación médica. Siempre leer y seguir lo descrito en el empaque. Consultar al médico antes de usar si el niño: tiene problemas en hígado o riñón; está bajo de peso o desnutrido, (es posible que deba evitar el consumo del producto por completo o limitar la cantidad de acetaminofén que pueda tomar); Tiene una infección severa, está gravemente desnutrido o bajo de peso, o es consumidor crónico de alcohol, (esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica cuyos signos incluyen: respiración profunda, rápida, con dificultad; sensación de malestar/nauseas o de estar enfermo/vómito, pérdida del apetito, en cuyo caso debe contactar al médico de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas). Este producto tiene sorbitol, el cual puede tener un efecto laxante o causar diarrea. Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños. Consultar al médico si los síntomas persisten.

Producto 2: Dolex Niños 100 mg Tabletas Masticables

Información para prescribir:

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática, la cual puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. Pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia hepática o renal, deben consultar con el médico antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal, grandes consumidores crónicos de alcohol o que tienen sepsis.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.

- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Uso En Embarazo y Lactancia:

Como con el uso de cualquier medicamento durante el embarazo, las mujeres embarazadas deben consultar al médico antes de tomar Acetaminofén. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja y la duración más corta de tratamiento.

El Acetaminofén se excreta en la leche materna pero no en una cantidad clínicamente significativa a las dosis recomendadas. Los datos disponibles publicados no lo contraindican durante la lactancia.

Información para el consumidor:

Precauciones y advertencias: Contiene Acetaminofén. No exceder la dosis recomendada ya que puede causar daño grave al hígado. No usar este medicamento si el niño está usando otro medicamento que contiene acetaminofén excepto por recomendación médica. Siempre leer y seguir lo descrito en el empaque. Consultar al médico antes de usar si el niño: tiene problemas en hígado o riñón; está bajo de peso o desnutrido; (es posible que deba evitar el consumo del producto por completo o limitar la cantidad de acetaminofén que pueda tomar); Tiene una infección severa, está gravemente desnutrido o bajo de peso, o es consumidor crónico de alcohol (esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica cuyos signos incluyen: respiración profunda, rápida, con dificultad; sensación de malestar/nauseas o de estar enfermo /vómito; pérdida del apetito, en cuyo caso debe contactar al médico de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas. Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños. Consultar al médico si los síntomas persiste.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere ser estudiado junto con los alcances realizados por el interesado con números de radicados 20181031184 del 20/02/2018 y 20181031195 del 20/02/2018 para los productos de la referencia.

3.1.9.6. CLAVULIN 500mg TABLETAS CLAVULIN SUSPENSION 250

Expediente : 32566/ 32820
Radicado : 2017165986/ 2017165990
Fecha : 15/11/2017
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 500mg de Amoxicilina Trihidrato Equivalente a Amoxicilina y 125mg de Clavulanato de Potasio Equivalente a Acido Clavulanico

Cada 100mL contiene 5g de Amoxicilina (Como Amoxicilina Trihidrato) y 1.25g de Acido Clavulanico (Como Clavulanato De Potasio)

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas y Polvo para reconstituir a solución oral

Indicaciones:

Clavulin es un agente antibiótico que exhibe claramente un amplio espectro de actividad contra los patógenos bacterianos que comúnmente se presentan en la práctica general y en los hospitales. La acción inhibidora de b-lactamasas, que posee el clavulanato, extiende el espectro de la amoxicilina trihidratada para que así pueda abarcar un mayor número de organismos, con inclusión de muchos resistentes a otros antibióticos betalactámicos. Clavulin debe utilizarse de conformidad con las directrices locales oficiales sobre prescripción de antibióticos y datos locales sobre sensibilidad. las formulaciones orales de clavulin, para un régimen de dosificación de tres veces al día, se indican en el tratamiento a corto plazo de infecciones de origen bacteriano en los siguientes sitios:- infecciones de las vías respiratorias superiores (con inclusión de ent, por sus siglas en inglés) p.ej., amigdalitis, sinusitis, otitis media.- infecciones de las vías respiratorias inferiores, p.ej., exacerbación aguda de bronquitis crónica, neumonía lobular y bronconeumonía.- infecciones de las vías genitourinarias, p.ej., cistitis, uretritis, pielonefritis.- infecciones cutáneas y de los tejidos blandos, p.ej., forúnculos, abscesos, celulitis, heridas infectadas.- infecciones de los huesos y articulaciones, p.ej., osteomielitis.- infecciones dentales, p.ej., abscesos dentoalveolares- otras infecciones, p.ej., sepsis intrabdominal. la sensibilidad a clavulin mostrará variación con respecto a la geografía y el tiempo. los datos locales sobre sensibilidad deben consultarse donde se encuentren disponibles, y, cuando sea necesario, se deben llevar a cabo muestreos microbiológicos y pruebas sobre sensibilidad. Las infecciones ocasionadas por microorganismos sensibles a la amoxicilina trihidratada pueden tratarse con la formulación clavulin, debido a su contenido de amoxicilina trihidratada. Por tanto, las infecciones mixtas ocasionadas tanto por microorganismos sensibles a la amoxicilina trihidratada, como por microorganismos productores de b-lactamasas que exhiben sensibilidad a la formulación clavulin, pueden tratarse con clavulin.

Contraindicaciones:

Clavulin se contraindica en aquellos pacientes con un historial de hipersensibilidad a los agentes betalactámicos, p.ej., penicilinas y cefalosporinas. Clavulin se contraindica en los pacientes con un historial previo de disfunción hepática/ictericia asociada con la administración de clavulin. Precauciones y advertencias: antes de iniciar la terapia con clavulin, debe llevarse a cabo una investigación cuidadosa sobre reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos. En pacientes bajo terapia con penicilina, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (anafilactoides). Es más probable que estos tipos de reacciones se presenten en individuos con algún historial de hipersensibilidad a la penicilina. Se debe evitar el uso de clavulin si se sospecha mononucleosis infecciosa, ya que este padecimiento se ha asociado con la ocurrencia de exantema morbiliforme después de la administración de amoxicilina trihidratada. Ocasionalmente, su uso por periodos prolongados puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles. En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protombina (incremento en inr) en pacientes que reciben clavulin y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación. En algunos pacientes que reciben clavulin, se han observado cambios en las pruebas de función hepática. La importancia clínica de estos cambios es incierta, pero clavulin debe administrarse cuidadosamente en los pacientes que exhiben indicios de disfunción hepática. En raras ocasiones se ha comunicado ictericia colestásica, la cual puede ser severa, pero generalmente reversible. Los signos y síntomas pueden hacerse evidentes hasta que transcurren seis semanas a partir de la suspensión del tratamiento. En aquellos pacientes con insuficiencia renal, debe realizarse un ajuste en la dosificación de clavulin. En muy raras ocasiones, y particularmente en la terapia parenteral, se ha observado cristaluria en pacientes con diuresis reducida. Durante la administración de dosis altas de amoxicilina trihidratada, se recomienda mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas, con el fin de reducir la posibilidad de ocurrencia de cristaluria asociada con la administración de amoxicilina trihidratada. Las formulaciones clavulin en suspensión contienen 12.5 mg de aspartame por cada dosis de 5 ml, constituyendo una fuente de fenilalanina, por lo que deben emplearse con precaución en aquellos pacientes con fenilcetonuria.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas
- Inserto Versión GDS 23/IP114

Nueva Dosificación:

Dosificación usual en el tratamiento de infecciones

Adultos y niños mayores de 12 años
de edad

Infecciones severas

Una tableta de CLAVULIN 500 mg
administrada 3 veces al día.

La terapia puede iniciarse vía
parenteral y continuarse con alguna
preparación oral.

Niños:

La dosis usual diaria recomendada consiste en 25mg/kg/día*,
administrados en dosis divididas, cada ocho horas. La siguiente tabla
presenta una guía para la administración en niños.

Mayores de 6 años de edad
(18-40 kg)

5 ml de CLAVULIN 250 mg en
suspensión, administrados 3
veces al día.

En infecciones más graves, puede aumentarse la dosificación hasta 50 mg/kg/día, administrados en dosis divididas, cada ocho horas.

* Cada 25 mg de CLAVULIN proporcionan 20 mg de amoxicilina trihidratada y 5 mg de clavulanato.

La formulación de CLAVULIN 500 mg en tabletas no es recomendable para niños de 12 años de edad y menores.

Dosificación en casos de insuficiencia renal

Adultos:

Insuficiencia leve (Depuración de creatinina >30 ml/min)	Insuficiencia moderada (Depuración de creatinina de 10-30 ml/min)	Insuficiencia severa (Depuración de creatinina <10 ml/min)
Sin cambios en la dosificación.	Una tableta de 500 mg cada 12 horas	No se recomiendan las tabletas de 500 mg.

Niños:

Insuficiencia leve (Depuración de creatinina >30 ml/min)	Insuficiencia moderada (Depuración de creatinina 10-30 ml/min)	Insuficiencia severa (Depuración de creatinina <10 ml/min)
Sin cambio en la dosificación.	18.75 mg/kg administrados dos veces al día (máximo 500 mg dos veces al día)	18.75 mg/kg administrados como una dosis diaria única (máximo 500 mg)

Dosificación en casos de insuficiencia hepática: Titular la dosis con precaución; vigilar la función hepática a intervalos regulares.

Administración

Para minimizar el potencial de intolerancia gastrointestinal, adminístrese al inicio de alguna comida. La absorción de Clavulin se optimiza cuando se toma al inicio de alguna comida.

El tratamiento no debe extenderse por más de 14 días sin que se instituya alguna revisión.

Nuevas contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Nuevas Contraindicaciones:

CLAVULIN se contraindica en aquellos pacientes con un historial de hipersensibilidad a los agentes betalactámicos, p.ej., penicilinas y cefalosporinas.

CLAVULIN se contraindica en los pacientes con un historial previo de disfunción hepática/ictericia asociada con la administración de CLAVULIN.

Advertencias y Precauciones

Antes de iniciar la terapia con CLAVULIN, debe llevarse a cabo una investigación cuidadosa sobre reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos.

En pacientes bajo terapia con penicilina, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (incluyendo reacciones anafilactoides y reacciones adversas cutáneas severas). Es más probable que estos tipos de reacciones se presenten en individuos con algún historial de hipersensibilidad a la penicilina. Si ocurre una reacción alérgica, la terapia con CLAVULIN debe suspenderse e instituir una terapia alternativa apropiada. Las reacciones anafilácticas serias requieren tratamiento de emergencia inmediato con adrenalina. Puede también requerirse oxígeno, esteroides intravenosos (i.v.) y manejo de vías respiratorias (incluyendo la intubación).

Se debe evitar el uso de CLAVULIN si se sospecha mononucleosis infecciosa, ya que este padecimiento se ha asociado con la ocurrencia de exantema morbiliforme después de la administración de amoxicilina trihidratada.

Ocasionalmente, su uso por periodos prolongados también puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos, y puede variar en cuanto a gravedad desde leve hasta riesgoso para la vida. Por lo tanto, es importante tener presente su diagnóstico en pacientes que desarrollan diarrea durante o después de recibir antibióticos. Aunque es poco probable que ocurra con antibióticos aplicados tópicamente, si se presenta diarrea prolongada o

significativa, o si el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y los pacientes deben ser estudiados.

En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protombina (incremento en INR) en pacientes que reciben CLAVULIN y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

En algunos pacientes que reciben CLAVULIN, se han observado cambios en las pruebas de función hepática. La importancia clínica de estos cambios es incierta, pero CLAVULIN debe administrarse cuidadosamente en los pacientes que exhiben indicios de disfunción hepática.

En raras ocasiones se ha comunicado ictericia colestásica, la cual puede ser severa, pero generalmente reversible. Los signos y síntomas pueden hacerse evidentes hasta que transcurren seis semanas a partir de la suspensión del tratamiento.

En aquellos pacientes con insuficiencia renal, debe realizarse un ajuste en la dosificación de CLAVULIN siguiendo las recomendaciones de la sección Dosis y Administración.

En muy raras ocasiones, y particularmente en la terapia parenteral, se ha observado cristaluria en pacientes con diuresis reducida. Durante la administración de dosis altas de amoxicilina trihidratada, se recomienda mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas, con el fin de reducir la posibilidad de ocurrencia de cristaluria asociada con la administración de amoxicilina trihidratada.

Las formulaciones CLAVULIN en suspensión contienen 12.5 mg de aspartame por cada dosis de 5 ml, constituyendo una fuente de fenilalanina, por lo que deben emplearse con precaución en aquellos pacientes con fenilcetonuria.

Nuevos Efectos Adversos:

“Para determinar la frecuencia de ocurrencia de los efectos adversos que van de muy comunes a raros, se utilizaron datos obtenidos de pruebas clínicas amplias. Las frecuencias asignadas a todos los demás efectos adversos (es decir, aquellos

que ocurrieron en $<1/10,000$) se determinaron principalmente con el uso de datos posteriores a la comercialización, y se refieren a una tasa comunicada, más que a una frecuencia verdadera.

Se ha empleado la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia de ocurrencia:

Muy común $\geq 1/10$

Común $\geq 1/100$ y $< 1/10$

No común $\geq 1/1000$ y $< 1/100$

Raro $\geq 1/10,000$ y $< 1/1000$

Muy raro $< 1/10,000$.

Infecciones e infestaciones

Común Candidiasis mucocutánea

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Raros Leucopenia (con inclusión de neutropenia) y trombocitopenia reversibles

Muy raros Agranulocitosis reversible y anemia hemolítica. Demora en el tiempo de sangrado y tiempo de protrombina

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raros Edema angioneurótico, anafilaxia, síndrome similar a la enfermedad del suero, vasculitis alérgica.

Trastornos del sistema nervioso

No comunes Mareos, cefalea

Muy raros Hiperactividad reversible y convulsiones. Pueden presentarse convulsiones en los pacientes con insuficiencia de la función renal, o en aquellos que reciben dosis altas.

Trastornos gastrointestinales

Adultos:

Muy común Diarrea

Comunes Náuseas, vómito

Niños:

Comunes Diarrea, náuseas, vómito

Los casos de náuseas se asocian con mayor frecuencia con la administración oral de dosis más altas. Si hay indicios de reacciones gastrointestinales, éstas pueden reducirse tomando CLAVULIN al inicio de alguna comida.

No común Indigestión

Muy raros Colitis asociada con la administración de antibióticos.

Lengua pilosa negra

En muy raras ocasiones se ha comunicado pigmentación dental superficial en niños. Una buena higiene bucal puede ayudar a prevenir una pigmentación dental, ya que de ordinario puede ser removida con el cepillado.

Trastornos hepatobiliares

No comunes Se ha notado un aumento moderado en los niveles de ASAT o ALAT (por su sigla en inglés), o de ambos, en los pacientes tratados con agentes antibióticos pertenecientes a la clase de los betalactámicos, pero se desconoce la importancia de estos hallazgos.

Muy raros Hepatitis e ictericia colestásica. Estos efectos han sido observados con otras penicilinas y cefalosporinas.

Los efectos hepáticos han sido comunicados predominantemente en varones y pacientes de edad avanzada, y pueden asociarse con un tratamiento por periodos prolongados. En muy raras ocasiones estos efectos se han comunicado en niños.

De ordinario, los signos y síntomas se presentan durante el tratamiento, o poco después del mismo, pero en algunos casos se hacen evidentes hasta que transcurren varias semanas a partir de la suspensión del tratamiento. Generalmente son reversibles. Los efectos hepáticos pueden llegar a ser severos y, en circunstancias extremadamente raras, se han comunicado muertes. Casi siempre han ocurrido en pacientes que padezcan una grave enfermedad subyacente, o que se encuentran tomando medicaciones concomitantes conocidas por su potencial de ocasionar efectos en el hígado.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

No comunes Exantema, prurito, urticaria

Raro Eritema multiforme

Muy raros Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, dermatitis vesicular y exfoliativa, pustulosis exantematosa aguda generalizada (PEAG), y reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Si se presenta cualquier reacción de dermatitis alérgica, debe suspenderse el tratamiento.

Trastornos renales y urinarios

Muy raros Nefritis intersticial, cristaluria

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Inserto Versión GDS 23/IP114**

Nueva Dosificación:

Dosificación usual en el tratamiento de infecciones

**Adultos y niños mayores de 12
años de edad**

Infecciones severas

**Una tableta de CLAVULIN 500 mg
administrada 3 veces al día.**

**La terapia puede iniciarse vía
parenteral y continuarse con
alguna preparación oral.**

Niños:

**La dosis usual diaria recomendada consiste en 25mg/kg/día*,
administrados en dosis divididas, cada ocho horas. La siguiente
tabla presenta una guía para la administración en niños.**

**Mayores de 6 años de edad
(18-40 kg)**

**5 ml de CLAVULIN 250 mg en
suspensión, administrados 3
veces al día.**

**En infecciones más graves,
puede aumentarse la
dosificación hasta 50 mg/kg/día,
administrados en dosis
divididas, cada ocho horas.**

*** Cada 25 mg de CLAVULIN proporcionan 20 mg de amoxicilina trihidratada y 5 mg de clavulanato.**

La formulación de CLAVULIN 500 mg en tabletas no es recomendable para niños de 12 años de edad y menores.

Dosificación en casos de insuficiencia renal

Adultos:

Insuficiencia leve (Depuración de creatinina >30 ml/min)	Insuficiencia moderada (Depuración de creatinina de 10-30 ml/min)	Insuficiencia severa (Depuración de creatinina <10 ml/min)
Sin cambios en la dosificación.	Una tableta de 500 mg cada 12 horas	No se recomiendan las tabletas de 500 mg.

Niños:

Insuficiencia leve (Depuración de creatinina >30 ml/min)	Insuficiencia moderada (Depuración de creatinina 10-30 ml/min)	Insuficiencia severa (Depuración de creatinina <10 ml/min)
Sin cambio en la dosificación.	18.75 mg/kg administrados dos veces al día (máximo 500 mg dos veces al día)	18.75 mg/kg administrados como una dosis diaria única (máximo 500 mg)

Dosificación en casos de insuficiencia hepática: Titular la dosis con precaución; vigilar la función hepática a intervalos regulares.

Administración

Para minimizar el potencial de intolerancia gastrointestinal, adminístrese al inicio de alguna comida. La absorción de Clavulin se optimiza cuando se toma al inicio de alguna comida.

El tratamiento no debe extenderse por más de 14 días sin que se instituya alguna revisión.

Nuevas contraindicaciones, Precauciones ty Advertencias:

Nuevas Contraindicaciones:

Clavulin se contraindica en aquellos pacientes con un historial de hipersensibilidad a los agentes betalactámicos, p.ej., penicilinas y cefalosporinas.

Clavulin se contraindica en los pacientes con un historial previo de disfunción hepática/ictericia asociada con la administración de CLAVULIN.

Advertencias y Precauciones

Antes de iniciar la terapia con Clavulin, debe llevarse a cabo una investigación cuidadosa sobre reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas, cefalosporinas u otros alérgenos.

En pacientes bajo terapia con penicilina, se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves y ocasionalmente mortales (incluyendo reacciones anafilactoides y reacciones adversas cutáneas severas). Es más probable que estos tipos de reacciones se presenten en individuos con algún historial de hipersensibilidad a la penicilina. Si ocurre una reacción alérgica, la terapia con Clavulin debe suspenderse e instituir una terapia alternativa apropiada. Las reacciones anafilácticas serias requieren tratamiento de emergencia inmediato con adrenalina. Puede también requerirse oxígeno, esteroides intravenosos (i.v.) y manejo de vías respiratorias (incluyendo la intubación).

Se debe evitar el uso de Clavulin si se sospecha mononucleosis infecciosa, ya que este padecimiento se ha asociado con la ocurrencia de exantema morbiliforme después de la administración de amoxicilina trihidratada.

Ocasionalmente, su uso por periodos prolongados también puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos, y puede variar en cuanto a gravedad desde leve hasta riesgoso para la vida. Por lo tanto, es importante tener presente su diagnóstico en pacientes que desarrollan diarrea durante o después de recibir antibióticos. Aunque es

poco probable que ocurra con antibióticos aplicados tópicamente, si se presenta diarrea prolongada o significativa, o si el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y los pacientes deben ser estudiados.

En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protombina (incremento en INR) en pacientes que reciben CLAVULIN y anticoagulantes orales. Se debe instituir una vigilancia adecuada cuando se prescriban anticoagulantes de manera concurrente. Es posible que se requiera ajustar la dosis de los anticoagulantes orales para mantener el nivel deseado de anticoagulación.

En algunos pacientes que reciben Clavulin, se han observado cambios en las pruebas de función hepática. La importancia clínica de estos cambios es incierta, pero Clavulin debe administrarse cuidadosamente en los pacientes que exhiben indicios de disfunción hepática.

En raras ocasiones se ha comunicado ictericia colestásica, la cual puede ser severa, pero generalmente reversible. Los signos y síntomas pueden hacerse evidentes hasta que transcurren seis semanas a partir de la suspensión del tratamiento.

En aquellos pacientes con insuficiencia renal, debe realizarse un ajuste en la dosificación de Clavulin siguiendo las recomendaciones de la sección Dosis y Administración.

En muy raras ocasiones, y particularmente en la terapia parenteral, se ha observado cristaluria en pacientes con diuresis reducida. Durante la administración de dosis altas de amoxicilina trihidratada, se recomienda mantener una ingesta de líquidos y una diuresis adecuadas, con el fin de reducir la posibilidad de ocurrencia de cristaluria asociada con la administración de amoxicilina trihidratada

Las formulaciones Clavulin en suspensión contienen 12.5 mg de aspartame por cada dosis de 5 ml, constituyendo una fuente de fenilalanina, por lo que deben emplearse con precaución en aquellos pacientes con fenilcetonuria

Nuevos Efectos Adversos:

“Para determinar la frecuencia de ocurrencia de los efectos adversos que van de muy comunes a raros, se utilizaron datos obtenidos de pruebas clínicas amplias. Las frecuencias asignadas a todos los demás efectos adversos (es decir, aquellos que ocurrieron en $<1/10,000$) se determinaron principalmente con el uso de datos posteriores a la comercialización, y se refieren a una tasa comunicada, más que a una frecuencia verdadera.

Se ha empleado la siguiente convención para la clasificación de la frecuencia de ocurrencia:

Muy común $\geq 1/10$

Común $\geq 1/100$ y $< 1/10$

No común $\geq 1/1000$ y $< 1/100$

Raro $\geq 1/10,000$ y $< 1/1000$

Muy raro $< 1/10,000$.

Infecciones e infestaciones

Común **Candidiasis mucocutánea**

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático

Raros **Leucopenia (con inclusión de neutropenia) y trombocitopenia reversibles**

Muy raros **Agranulocitosis reversible y anemia hemolítica. Demora en el tiempo de sangrado y tiempo de protrombina**

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raros **Edema angioneurótico, anafilaxia, síndrome similar a la enfermedad del suero, vasculitis alérgica.**

Trastornos del sistema nervioso

No comunes **Mareos, cefalea**

Muy raros **Hiperactividad reversible y convulsiones. Pueden presentarse convulsiones en los pacientes con insuficiencia de la función renal, o en aquellos que reciben dosis altas.**

Trastornos gastrointestinales

Adultos:

Muy común **Diarrea**

Comunes **Náuseas, vómito**

Niños:

Comunes **Diarrea, náuseas, vómito**

Los casos de náuseas se asocian con mayor frecuencia con la administración oral de dosis más altas. Si hay indicios de reacciones gastrointestinales, éstas pueden reducirse tomando CLAVULIN al inicio de alguna comida.

No común Indigestión

Muy raros Colitis asociada con la administración de antibióticos.

Lengua pilosa negra

En muy raras ocasiones se ha comunicado pigmentación dental superficial en niños. Una buena higiene bucal puede ayudar a prevenir una pigmentación dental, ya que de ordinario puede ser removida con el cepillado.

Trastornos hepatobiliares

No comunes Se ha notado un aumento moderado en los niveles de ASAT o ALAT (por su sigla en inglés), o de ambos, en los pacientes tratados con agentes antibióticos pertenecientes a la clase de los betalactámicos, pero se desconoce la importancia de estos hallazgos.

Muy raros Hepatitis e ictericia colestásica. Estos efectos han sido observados con otras penicilinas y cefalosporinas.

Los efectos hepáticos han sido comunicados predominantemente en varones y pacientes de edad avanzada, y pueden asociarse con un tratamiento por periodos prolongados. En muy raras ocasiones estos efectos se han comunicado en niños.

De ordinario, los signos y síntomas se presentan durante el tratamiento, o poco después del mismo, pero en algunos casos se hacen evidentes hasta que transcurren varias semanas a partir de la suspensión del tratamiento. Generalmente son reversibles. Los efectos hepáticos pueden llegar a ser severos y, en circunstancias extremadamente raras, se han comunicado muertes. Casi siempre han ocurrido en pacientes que padezcan una grave enfermedad subyacente, o que se encuentran tomando medicaciones concomitantes conocidas por su potencial de ocasionar efectos en el hígado.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

No comunes Exantema, prurito, urticaria

Raro Eritema multiforme

Muy raros Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, dermatitis vesicular y exfoliativa, pustulosis exantematosa aguda generalizada (PEAG), y reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Si se presenta cualquier reacción de dermatitis alérgica, debe suspenderse el tratamiento.

Trastornos renales y urinarios

Muy raros Nefritis intersticial, cristaluria

3.1.9.7. METHADOSE® 10 mg TABLETAS

Expediente : 19966033
Radicado : 2017167848
Fecha : 17/11/2017
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición: Cada tableta contiene 10mg de Metadona Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Manejo de dolor suficientemente severo para requerir tratamiento opioide diario y continuo a largo plazo y para el cual las opciones alternativas de tratamiento son inadecuadas.

Limitaciones de uso

o debido a los riesgos de adicción, abuso y uso incorrecto con los opioides, incluso a las dosis recomendadas, y debido a los mayores riesgos de sobredosis y muerte con los opioides de larga acción, reserve las tabletas de clorhidrato de metadona para uso en pacientes para quienes las opciones alternativas de tratamiento (por ejemplo analgésicos no opioides u opioides de liberación inmediata) no son efectivos, no son tolerados o serían inadecuados de otra forma para suministrar manejo suficiente de dolor.

Las tabletas de clorhidrato de metadona no se indican como un analgésico a necesidad.

Tratamiento de desintoxicación de adicción a opiáceos (heroína u otros medicamentos similares a la morfina).

Tratamiento de mantenimiento de adicción a opiáceos (heroína u otros medicamentos similares a la morfina), en conjunto con servicios médicos y sociales apropiados.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

las tabletas de clorhidrato de metadona se contraindican en pacientes con:

- depresión respiratoria significativa
- asma bronquial severa o aguda en un ambiente no monitoreado o en ausencia de equipo de resucitación
- sospecha o conocimiento de íleo paralítico
- hipersensibilidad (por ejemplo anafilaxis) a la metadona.

Advertencias Y Precauciones:

Adicción, abuso y uso incorrecto

Las tabletas de clorhidrato de metadona contienen metadona, una sustancia controlada sometida a fiscalización por el fondo nacional de estupefacientes (fne). Como un opioide, las tabletas de clorhidrato de metadona exponen a los usuarios a los riesgos de adicción, abuso y uso incorrecto. ya que los opioides a largo plazo, tales como las tabletas de clorhidrato de metadona, tienen efectos farmacológicos durante un período de tiempo extendido, existe un mayor riesgo de sobredosis y muerte.

Aunque el riesgo de adicción en cualquier individuo es desconocido, éste puede ocurrir en pacientes prescritos apropiadamente con tabletas de clorhidrato de metadona y en aquellos que obtuvieron el medicamento de forma ilícita.

Puede ocurrir adicción a las dosis recomendadas y si se abusa del medicamento, o se usa incorrectamente.

Valore el riesgo de cada paciente en cuanto a la adicción, abuso o uso incorrecto de opioides, antes de la prescripción de tabletas de clorhidrato de metadona, y monitoree todos los pacientes que reciben estas tabletas de clorhidrato de metadona por el desarrollo de estos comportamientos o condiciones.

Los riesgos se incrementan en pacientes con una historia familiar o personal de abuso de sustancias (incluyendo adicción o abuso de drogas o alcohol) o enfermedad mental (por ejemplo depresión mayor). el potencial de estos riesgos no debería, sin embargo, evitar la prescripción de tabletas de clorhidrato de metadona para el manejo apropiado del dolor en cualquier paciente determinado. a los pacientes en riesgo incrementado se les pueden prescribir opioides de larga acción tales como tabletas de clorhidrato de metadona, pero el uso en tales pacientes necesita consejo intensivo acerca de los riesgos y uso apropiado de las tabletas de clorhidrato de metadona junto con el monitoreo intensivo en busca de signos de adicción, abuso y uso incorrecto.

El abuso o uso incorrecto de las tabletas de clorhidrato de metadona por trituración, masticación, inhalación o inyección del producto disuelto resultará en la entrega no controlada de la metadona y puede resultar en sobredosis y muerte. Los agonistas opioides tales como las tabletas de clorhidrato de metadona son buscadas por quienes abusan de drogas y personas con trastornos de adicción, y están sujetas a desviación criminal. Considere estos riesgos cuando prescriba o dispense las tabletas de clorhidrato de metadona. Estrategias para reducir estos riesgos incluyen la prescripción del medicamento en la cantidad más pequeña apropiada, y aconsejar al paciente sobre el desecho apropiado del medicamento no utilizado. Entre en contacto con el fondo nacional de estupefacientes (FNE) como unidad fiscalizadora de sustancias controladas locales en busca de información sobre cómo evitar y detectar el abuso o desviación de este producto.

Depresión Respiratoria Potencialmente Fatal

Depresión respiratoria grave, potencialmente fatal o fatal ha sido reportada con el uso de opioides de larga acción, aun cuando se utilicen como se recomienda. La depresión respiratoria del uso de opioides, si no se reconoce y trata inmediatamente, puede llevar a paro respiratorio y muerte. El manejo de la depresión respiratoria puede incluir observación cercana, medidas de soporte y uso de antagonistas opioides, dependiendo del estatus clínico del paciente. La retención de dióxido de carbono (CO_2) a partir de depresión respiratoria inducida por opioides puede exacerbar el efecto sedante de los Opioides.

Aunque la depresión respiratoria grave, potencialmente fatal o fatal puede ocurrir en cualquier momento durante el uso de las tabletas de clorhidrato de metadona, el riesgo es mayor durante el inicio de la terapia o después de un incremento en la dosis. El efecto depresor respiratorio pico de la metadona ocurre más tarde, y persiste por más tiempo que el efecto analgésico pico, especialmente durante el periodo de dosificación inicial.

Monitoree los pacientes de forma cercana en busca de depresión respiratoria al iniciar la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona y después de cada incremento de dosis.

Para reducir el riesgo de depresión respiratoria, la dosificación apropiada y la titulación de las tabletas de clorhidrato de metadona son esenciales sobreestimar la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona al convertir pacientes de otro producto opioide puede resultar en una sobredosis fatal con la primera dosis.

La ingestión accidental, incluso de una dosis de tabletas de clorhidrato de metadona, especialmente por parte de los niños, puede resultar en depresión respiratoria y muerte debido a sobredosis de metadona.

Prolongación del intervalo qt potencialmente fatal

Los casos de prolongación del intervalo qt y arritmia grave (torsades de pointes) han sido observados durante el tratamiento con metadona. Estos casos parecen asociarse más comúnmente con, pero no se limitan a, tratamiento con dosis más altas (> 200 mg/día). La mayoría de los casos involucran pacientes siendo tratados por dolor con grandes dosis diarias múltiples de metadona, aunque se han reportado casos en pacientes que reciben dosis comúnmente utilizadas para tratamiento de mantenimiento de adicción a opioides.

En la mayoría de los pacientes en las dosis más bajas usualmente utilizadas para mantenimiento, medicación concomitante y/o condiciones clínicas tales como hipopotasemia se observaron como factores contribuyentes. Sin embargo, la evidencia sugiere fuertemente que la metadona presenta el potencial de efectos de conducción cardíaca adversos en algunos pacientes. Los efectos de la metadona sobre el intervalo qt se han confirmado en estudios de laboratorio in vivo, y la metadona ha mostrado inhibir los canales de potasio cardíacos en estudios in vitro.

Monitoree, de forma cercana, a los pacientes con factores de riesgo para desarrollo de intervalo qt prolongado (por ejemplo hipertrofia cardíaca, uso concomitante de diuréticos, hipopotasemia, hipomagnesemia), una historia de anomalías de conducción cardíaca, y aquellos que toman medicación que afecte la conducción cardíaca. La prolongación del intervalo qt también ha sido reportada en pacientes sin historia cardíaca previa quienes han recibido altas dosis de metadona.

Evalúe los pacientes que desarrollan prolongación del intervalo qt mientras que están en tratamiento de metadona en busca de presencia de factores de riesgo modificables, tales como medicación concomitante con efectos cardiacos, medicamentos que podrían causar anomalías de electrolitos, y medicamentos que podrían actuar como inhibidores del metabolismo de la metadona.

Solamente inicie la terapia para dolor con tabletas de clorhidrato de metadona en pacientes a quienes el beneficio anticipado sobrepasa el riesgo de prolongación del intervalo qt y desarrollo de disritmias que han sido reportadas con altas dosis de metadona.

El uso de metadona en pacientes ya conocidos por presentar un intervalo qt prolongado no se ha estudiado sistemáticamente.

Síndrome de abstinencia neonatal a opioides

El uso prolongado de tabletas de clorhidrato de metadona durante el embarazo puede resultar en señales de abstinencia en el neonato. el síndrome de abstinencia neonatal a opioides, a diferencia del síndrome de abstinencia de opioides en adultos, puede ser potencialmente fatal si no se reconoce y trata, y requiere manejo de acuerdo a protocolos desarrollados por expertos en neonatología. Si se requiere el uso de opioides durante un período prolongado en una mujer embarazada, advierta al paciente del riesgo de síndrome de abstinencia neonatal a opioides y asegure que el tratamiento apropiado esté disponible.

El síndrome de abstinencia neonatal a opioides se presenta como irritabilidad, hiperactividad y patrón de sueño anormal, gritos de alto tono, temblor, vómito, diarrea y falla en ganar peso. La iniciación, duración y severidad del síndrome de abstinencia neonatal a opioides varía con base en el opioide específico utilizado, la duración del uso, el tiempo y la cantidad del último uso materno, y la tasa de eliminación del medicamento por parte del neonato.

Interacciones con depresores del sistema nervioso central

La hipotensión, sedación profunda, coma, depresión respiratoria y muerte pueden resultar si se utilizan las tabletas de clorhidrato de metadona de manera simultánea con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, sedantes, ansiolíticos, hipnóticos, neurolépticos, otros opioides).

Al considerar el uso de tabletas de clorhidrato de metadona en un paciente que toma un depresor del snc, valore la duración del uso del depresor del snc y la

respuesta del paciente, que incluye el grado de tolerancia que ha desarrollado a la depresión del SNC.

Adicionalmente, evalúe el uso, por parte del paciente, de alcohol o drogas ilícitas que causen depresión del SNC. Si se toma la decisión de comenzar las tabletas de clorhidrato de metadona, inicie con tabletas de clorhidrato de metadona de 2.5 mg cada 12 horas, monitoree los pacientes en busca de signos de sedación y depresión respiratoria, y considere utilizar una dosis más baja del depresor del snc concomitante.

Uso en pacientes ancianos, caquéticos y debilitados:

La depresión respiratoria potencialmente fatal es más probable que ocurra en pacientes ancianos, caquéticos o debilitados ya que éstos pueden presentar farmacocinética alterada o depuración alterada en comparación con pacientes más jóvenes, más saludables. monitoree tales pacientes de forma cercana, particularmente al iniciar y titular con las tabletas de clorhidrato de metadona Y Cuando las tabletas de clorhidrato de metadona se suministren de manera concomitante con otros medicamentos que depriman la respiración.

Uso en pacientes con enfermedad pulmonar crónica:

monitoree los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica significativa o cor pulmonale, y pacientes que presenten una reserva respiratoria sustancialmente disminuida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente en busca de depresión respiratoria, particularmente cuando se inicie la terapia y se titulen con las tabletas de clorhidrato de metadona, ya que en estos pacientes, incluso dosis terapéuticas usuales de tabletas de clorhidrato de metadona pueden disminuir el control respiratorio hasta el punto de apnea. Considere el uso de analgésicos no opioides alternativos en estos pacientes si es posible.

Efecto Hipotensor:

Las tabletas de clorhidrato de metadona pueden causar hipotensión severa que incluye hipotensión ortostática y síncope en pacientes ambulatorios. Existe un riesgo incrementado en pacientes cuya capacidad de mantener la presión sanguínea ya ha sido comprometida por un volumen sanguíneo reducido o administración concomitante de ciertos medicamentos depresores del snc (por ejemplo, fenotiazinas o anestésicos generales). Monitoree estos pacientes en busca de señales de hipotensión después de iniciar o titular la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona.

Uso en pacientes con lesión o trauma craneoencefálico, o presión intracraneal aumentada

Monitoree los pacientes que toman tabletas de clorhidrato de metadona quienes podrían ser susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO_2 (por ejemplo, aquellos con evidencia de presión intracraneal aumentada o tumores cerebrales)

En busca de signos de sedación y depresión respiratoria, particularmente cuando inician la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona. Las tabletas de clorhidrato de metadona pueden reducir el control respiratorio, y la resultante retención de CO_2 puede incrementar adicionalmente la presión intracraneal. Los opioides pueden también enmascarar el curso clínico en un paciente con una herida en la cabeza.

Evite el uso de las tabletas de clorhidrato de metadona en pacientes con conciencia impedida o coma.

Uso en pacientes con condiciones gastrointestinales:

Las tabletas de clorhidrato de metadona se contraindican en pacientes con íleo paralítico. Evite el uso de las tabletas de clorhidrato de metadona en pacientes con otra obstrucción gastrointestinal.

La metadona en las tabletas de clorhidrato de metadona puede causar espasmo del esfínter de Oddi. Monitoree los pacientes con enfermedad del tracto biliar, que incluye pancreatitis aguda, en busca de síntomas de empeoramiento. Los opioides pueden causar incrementos en amilasa sérica.

Uso en pacientes con trastornos convulsivos o convulsiones

La metadona en las tabletas de clorhidrato de metadona puede agravar las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos, y puede inducir o agravar ataques en algunos entornos clínicos. Monitoree los pacientes con una historia de trastornos convulsivos en busca de control empeorado de las convulsiones durante la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona.

Evitar la abstinencia:

Evite el uso de analgésicos mixtos agonista / antagonista (es decir, pentazocina, nalbuphina, y butorfanol) y agonista parcial (buprenorfina) en pacientes quienes hayan recibido o estén recibiendo un curso de terapia con un analgésico agonista completamente opioide, incluyendo las tabletas de clorhidrato de metadona. En

estos pacientes, los analgésicos mixtos agonista / antagonista y agonista parcial pueden reducir el efecto analgésico y/o pueden precipitar síntomas de abstinencia. Al suspender las tabletas de clorhidrato de metadona, disminuya gradualmente la dosis. No suspenda abruptamente las tabletas de clorhidrato de metadona.

Conducir y operar maquinaria:

Las tabletas de clorhidrato de metadona pueden impedir las capacidades mentales o físicas necesarias para realizar actividades potencialmente peligrosas tales como conducir un carro u operar maquinaria. Advierta a los pacientes para que no conduzcan u operen maquinaria peligrosa a menos que sean tolerantes a los efectos de las tabletas de clorhidrato de metadona y conozcan cómo reaccionarán a la medicación.

Interacciones Con Medicamentos Serotoninérgicos - Síndrome Serotoninérgico

Ha habido reportes postcomercialización poco frecuentes de síndrome serotoninérgico con el uso de metadona y medicamentos con actividad serotoninérgica. Si el tratamiento concomitante de metadona y medicamentos con actividad serotoninérgica está clínicamente justificado.

Se recomienda la observación cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento y en los incrementos de dosis.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de Reacciones Adversas
- Modificación de Interacciones
- Aprobación del Inserto e Información Para Prescribir Versión 4.0 de 13/09/2017

Nueva Dosificación:

Información general importante

- El efecto depresivo respiratorio pico de la metadona ocurre posteriormente y persiste durante más tiempo que su efecto terapéutico pico.
- Un alto grado de tolerancia a opiáceos no elimina la posibilidad de sobredosis de metadona, iatrogénica o de otro tipo. Se han reportado muertes durante el

cambio a metadona de tratamiento crónico de alta dosis con otros agonistas opiáceos y durante la iniciación de tratamiento de adicción con metadona en sujetos que previamente abusaron de altas dosis de otros agonistas.

- Con dosificación repetida, la metadona se retiene en el hígado y luego se libera lentamente, prolongando la duración de la toxicidad potencial.
- La metadona tiene un estrecho índice terapéutico, especialmente cuando se combina con otros medicamentos.

Tabletas de clorhidrato de metadona para manejo del dolor

Información importante de dosificación y administración

Las tabletas de clorhidrato de metadona deben prescribirse solamente por médicos que tienen conocimiento en el uso de opiáceos potentes para el manejo de dolor crónico.

Considere los siguientes factores importantes que diferencian a la metadona de otros analgésicos opiáceos:

- Existe una alta variabilidad entre pacientes en cuanto a absorción, metabolismo y potencia analgésica relativa de metadona. Las tasas de conversión equianalgésica con base en la población entre metadona y otros opiáceos no son exactas cuando se aplican a individuos.
- La duración de la acción analgésica de la metadona es de 4 a 8 horas (con base en estudios de una sola dosis), pero la vida media de eliminación plasmática es de 8 a 59 horas.
- Con dosis repetidas, la potencia de metadona aumenta debido a la acumulación sistémica.
- Las concentraciones plasmáticas de estado estable y los efectos analgésicos completos, no se alcanzan hasta por lo menos 3 a 5 días después de iniciar la dosificación y puede tomar más tiempo en algunos pacientes.

Utilice la dosis efectiva más baja para la duración más corta de acuerdo con las metas individuales del tratamiento del paciente

Inicie el régimen de dosificación para cada paciente individualmente, teniendo en cuenta la gravedad del dolor del paciente, la respuesta del paciente, la experiencia de tratamiento analgésico previa del paciente y los factores de riesgo para adicción, abuso y uso indebido

Monitoree a los pacientes de manera cercana en busca de depresión respiratoria, especialmente dentro de las primeras 24 a 72 horas de iniciar la terapia y después

de los aumentos de dosis de las tabletas de clorhidrato de metadona y ajuste la dosificación en consecuencia

Uso de tabletas de clorhidrato de metadona como el primer analgésico opiáceo
 Inicie el tratamiento con tabletas de clorhidrato de metadona con 2.5 mg oralmente cada 8 a 12 horas.

Conversión a partir de otros opiáceos orales a tabletas de clorhidrato de metadona
 Suspenda todos los otros medicamentos opiáceos en todo momento cuando inicie la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona. Han ocurrido muertes en pacientes tolerantes a opiáceos durante la conversión a metadona.

La potencia de metadona relativa a otros analgésicos opiáceos no es lineal y aumenta con el aumento de la dosis. La tabla 1 proporciona un factor de conversión estimado para el uso cuando se convierten pacientes desde otro opiáceo a metadona. Debido a la alta variabilidad entre pacientes en absorción, metabolismo y potencia relativa, es fundamental evitar sobreestimar la dosis de metadona, lo que puede conducir a una depresión respiratoria fatal. Es más seguro subestimar una dosificación de metadona de 24 horas de un paciente y proporcionar medicación de rescate (por ejemplo, opiáceo de liberación inmediata) que sobreestimar la dosificación de metadona de 24 horas y controlar una reacción adversa debido a una sobredosis.

Considere lo siguiente cuando utilice la información en la Tabla 1:

- Esto no es una tabla de dosis equianalgésica.
- Los factores de conversión en esta tabla son solamente para la conversión desde otros analgésicos opiáceos orales hacia tabletas de clorhidrato de metadona.
- La tabla no puede utilizarse para convertir desde tabletas de clorhidrato de metadona hacia otro opiáceo. El hacerlo así resultará en una sobrestimación de la dosis de nuevo opiáceo y puede resultar en una sobredosis fatal.

Tabla 1: Factores de conversión para las tabletas de clorhidrato de metadona

Línea base diaria total <u>oral</u> Dosis equivalente de morfina	Requerimiento de metadona <u>oral</u> diario estimado como porcentaje de la dosis equivalente de morfina diaria total
< 100 mg	20 % a 30 %
100 a 300 mg	10 % a 20 %

300 a 600 mg	8 % a 12 %
600 a 1000 mg	5 % a 10 %
> 1000 mg	< 5 %

Para calcular la dosis estimada de tabletas de clorhidrato de metadona utilizando la Tabla 1:

- Para pacientes en un único opiáceo, sume la dosis diaria total actual del opiáceo, conviértala en una Dosis equivalente de morfina de acuerdo al factor de conversión específico para ese opiáceo específico, luego multiplique la Dosis equivalente de morfina por el correspondiente porcentaje en la tabla anterior para calcular la dosis diaria oral aproximada de metadona. Divida la dosis diaria total de metadona derivada de la tabla anterior para reflejar el programa de dosificación pretendido (es decir para administración cada 8 horas, divida la dosis diaria total de metadona en 3).
- Para pacientes en un régimen de más de un opiáceo, calcule la dosis oral aproximada de metadona para cada opiáceo y sume los totales para obtener la dosis diaria total aproximada de metadona. Divida la dosis diaria total de metadona derivada de la tabla anterior para reflejar el programa de dosificación pretendido (es decir para administración cada 8 horas, divida la dosis diaria total de metadona en 3).
- Para pacientes en un régimen de relación fija de productos analgésicos opiáceo / no opiáceo, utilice solamente el componente opiáceo de estos productos en la conversión.

Siempre redondee la dosis hacia abajo, si es necesario, hasta la concentración apropiada de tabletas de clorhidrato de metadona disponible.

Ejemplo de conversión a partir de un opiáceo único a tabletas de clorhidrato de metadona:

Paso 1: Sume la dosis diaria total del opiáceo (en este caso, tabletas de liberación extendida de morfina 50 mg dos veces al día)

Tabletas de liberación extendida de morfina de 50 mg 2 veces al día
= 100 mg de dosis diaria total de morfina

Paso 2: Calcule la dosis equivalente aproximada de tabletas de clorhidrato de metadona con base en la dosis diaria total de morfina utilizando la Tabla 1.

Dosis diaria total de morfina de 100 mg x 15 % (10 % a 20 % según la Tabla 1) = 15 mg de tabletas de clorhidrato de metadona diariamente.

Paso 3: Calcule la dosis inicial aproximada de tabletas de clorhidrato de metadona a suministrarse cada 12 horas. Redondee la dosis hacia abajo, si es necesario, hasta la concentración disponible de tabletas de clorhidrato de metadona apropiada.

$15 \text{ mg al día} / 2 = 7.5 \text{ mg}$ de tabletas de clorhidrato de metadona cada 12 horas.

Luego 7.5 mg se redondean a tabletas de clorhidrato de metadona de 5 mg cada 12 horas.

Se justifica la observación de cerca y la titulación frecuente hasta que el manejo del dolor sea estable en el nuevo opiáceo. Monitoree a los pacientes en busca de signos y síntomas de abstinencia de opiáceos o de signos de sobre sedación / toxicidad después de convertir los pacientes a tabletas de clorhidrato de metadona.

Conversión de metadona parenteral a tabletas de clorhidrato de metadona
Utilice un cociente de conversión de 1:2 mg para metadona parenteral a oral (por ejemplo, 5 mg de metadona parenteral a 10 mg de metadona oral).

Titulación y mantenimiento de la terapia para el dolor

Titule individualmente las tabletas de clorhidrato de metadona hasta una dosis que suministre una analgesia adecuada y minimice las reacciones adversas. Continuamente reevalúe los pacientes que reciben tabletas de clorhidrato de metadona para valorar el mantenimiento del control del dolor y la incidencia relativa de reacciones adversas así como también monitorear en busca de desarrollo de adicción, abuso o uso indebido. La comunicación frecuente es importante entre quien prescribe, otros miembros del equipo del cuidado de la salud, el paciente, y la familia / el cuidador durante períodos de cambio de los requerimientos de analgésico, incluyendo la titulación inicial. Durante la terapia crónica, reevalúe periódicamente la necesidad continua de uso de analgésicos opiáceos.

Los pacientes que experimentan dolor irruptivo puede que requieran un aumento de la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona o pueden necesitar medicación de rescate con una dosis adecuada de un analgésico de liberación inmediata. Si el nivel de dolor aumenta después de la estabilización de la dosificación, intente identificar la fuente del aumento del dolor antes de aumentar la dosificación de las tabletas de clorhidrato de metadona.

Debido a la variabilidad individual en el perfil farmacocinético (es decir, vida media terminal ($T_{1/2}$) de 8 a 59 horas en diferentes estudios [ver *Farmacología clínica*

(12.3)), titule lentamente las tabletas de clorhidrato de metadona, con incrementos de dosis no más frecuentes que cada 3 a 5 días. Sin embargo, debido a esta alta variabilidad, algunos pacientes pueden requerir periodos sustancialmente más largos entre incrementos de dosis (hasta 12 días). Monitoree de cerca a los pacientes en cuanto al desarrollo de reacciones adversas potencialmente mortales (por ejemplo, depresión respiratoria y del SNC).

Si se observan reacciones adversas inaceptables relacionadas con opiáceos, las dosis subsiguientes pueden reducirse y/o puede ajustarse el intervalo de dosificación (es decir cada 8 horas o cada 12 horas). Ajuste la dosis para obtener un balance apropiado entre el manejo de dolor y las reacciones adversas relacionadas con opiáceos.

Suspensión de las tabletas de clorhidrato de metadona para el dolor

Cuando un paciente ya no requiere terapia con las tabletas de clorhidrato de metadona para el dolor, disminuya gradualmente la dosis, de 15 % a 50 % cada dos a cuatro días, para evitar signos y síntomas de abstinencia. Si el paciente desarrolla estos signos o síntomas, aumente la dosis al nivel anterior y disminúyala de forma más lenta, bien sea aumentando el intervalo entre las disminuciones, disminuyendo la cantidad del cambio en la dosis o ambos. No suspenda de forma abrupta las tabletas de clorhidrato de metadona

Inducción / dosificación inicial para desintoxicación y tratamiento de mantenimiento de adicción a opiáceos

Para desintoxicación y mantenimiento de la dependencia a opiáceos, debería administrarse la metadona de acuerdo con los estándares de tratamiento aprobados para esto, lo cual incluye limitaciones sobre administración sin supervisión.

Administre la dosis inicial de metadona bajo supervisión, cuando no haya signos de sedación o intoxicación, y el paciente muestre síntomas de abstinencia. Una dosis única inicial de 20 a 30 mg de tabletas de clorhidrato de metadona usualmente será suficiente para suprimir los síntomas de abstinencia. La dosis inicial no debería exceder los 30 mg.

Para hacer ajustes de dosificación del mismo día, haga que el paciente espere entre 2 y 4 horas para evaluación posterior, cuando se hayan alcanzado los niveles pico. Suministre 5 a 10 mg adicionales de tableta de clorhidrato de

metadona si los síntomas de abstinencia no se han suprimido o si los síntomas reaparecen.

La dosis diaria total de tabletas de clorhidrato de metadona en el primer día de tratamiento no debería exceder usualmente los 40 mg. Ajuste la dosis durante la primera semana de tratamiento con base en el control de síntomas de abstinencia en el momento de la actividad pico esperada (por ejemplo 2 a 4 horas después de la dosificación). Cuando se ajuste la dosis, tenga en mente que los niveles de metadona se acumularán durante los primeros días de dosificación; han ocurrido muertes en el tratamiento temprano debido a los efectos acumulativos. Instruya a los pacientes que la dosis “durará” por un período más largo de tiempo a medida que los depósitos de metadona en el tejido se acumulan.

Utilice dosis iniciales más bajas para pacientes cuya tolerancia se espera que sea baja al ingresar al tratamiento. Cualquier paciente que no haya tomado opiáceos por más de 5 días puede ya no ser tolerante. No determine las dosis iniciales con base en los episodios de tratamiento previos o en el dinero gastado por día en uso de drogas ilícitas.

Durante la fase de inicio del tratamiento de mantenimiento con metadona, los pacientes se están absteniendo de opiáceos y pueden tener síntomas de abstinencia opiácea. Supervise a los pacientes por signos y síntomas de abstinencia de opiáceos, incluyendo: lagrimeo, rinorrea, estornudos, bostezos, transpiración excesiva, piel de gallina, fiebre, escalofríos alternados con sofocos, desasosiego, irritabilidad, debilidad, ansiedad, depresión, pupilas dilatadas, temblores, taquicardia, cólicos, dolores corporales, fasciculaciones involuntarias y movimientos de patadas, anorexia, náuseas, vómito, diarrea, espasmos intestinales y pérdida de peso y tenga en cuenta el ajuste de la dosis tal como se indica.

Desintoxicación a corto plazo

Durante un breve curso de estabilización seguido por un período de abstinencia supervisada médicamente, titule el paciente hasta una dosis diaria total de cerca de 40 mg en dosis divididas para alcanzar un nivel de estabilización adecuado. Después de 2 a 3 días de estabilización, disminuya gradualmente la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona. Disminuya la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona en una base diaria o a intervalos de 2 días, manteniendo la cantidad de tabletas de clorhidrato de metadona suficiente para mantener los síntomas de abstinencia en un nivel tolerable. Pacientes hospitalizados pueden tolerar una

reducción diaria de 20 % de la dosis diaria total. Los pacientes ambulatorios pueden necesitar una programación más lenta.

Titulación y tratamiento de mantenimiento de desintoxicación de dependencia a opiáceos

Titule los pacientes en tratamiento de mantenimiento hasta una dosis que evite los síntomas de abstinencia de opiáceos durante 24 horas, reduzca la necesidad y ansia por el medicamento, y bloquee o atenúe los efectos eufóricos de los opiáceos auto administrados asegurando que el paciente es tolerante a los efectos sedantes de la metadona. Más comúnmente, la estabilidad clínica se alcanza a dosis entre 80 y 120 mg/día. Durante la administración prolongada de metadona, monitoree a los pacientes por estreñimiento persistente y contrólole en consecuencia.

Abstinencia supervisada médicamente después de un período de tratamiento de mantenimiento para adicción a opiáceos

Existe una variabilidad considerable en la tasa apropiada de disminución de metadona en pacientes que escogen el retiro médicamente supervisado del tratamiento con metadona. Las reducciones de dosis deberían generalmente ser menores al 10 % de la tolerancia establecida o dosis de mantenimiento, e intervalos de 10 a 14 días deberían transcurrir entre las reducciones de dosis. Advierta a los pacientes del alto riesgo de recaída al uso de drogas ilícitas asociado con la suspensión del tratamiento de mantenimiento con metadona.

Riesgo de recaída en pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona de adicción a opiáceos

La abrupta suspensión de opiáceos puede llevar a síntomas de abstinencia de opiáceos. Los síntomas de abstinencia de opiáceos se han asociado con un riesgo incrementado de recaída al uso de drogas ilícitas en pacientes susceptibles.

Consideraciones para el manejo de dolor agudo durante el tratamiento de mantenimiento con metadona

Los pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona por dependencia a opiáceos quienes experimenten trauma físico, dolor post operatorio u otro dolor agudo no pueden esperarse que deriven la analgesia de su dosis existente de metadona. A tales pacientes se les debería administrar analgésicos, incluyendo

opiáceos, en dosis que podrían de otra forma indicarse para pacientes no tratados con metadona con condiciones de dolor similares. Cuando se requieren opiáceos para el manejo de dolor agudo en pacientes en mantenimiento con metadona, se requerirán dosis más frecuentes y/o más altas de lo que sería el caso para pacientes no tolerantes debido a la tolerancia opiácea inducida por la metadona.

Ajuste de dosificación durante el embarazo

La depuración de metadona puede incrementarse durante el embarazo. Durante el embarazo, puede que se necesite incrementar la dosis de metadona para la mujer o disminuir el intervalo de dosificación. La metadona debería utilizarse en el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto.

Nuevas Contraindicaciones:

- Las tabletas de clorhidrato de metadona se contraindican en pacientes con:
- Depresión respiratoria significativa
- Asma bronquial aguda o severa en un ambiente no monitoreado o en ausencia de equipo de resucitación
- Sospecha o conocimiento de obstrucción gastrointestinal, incluyendo íleo parálítico
- Hipersensibilidad (por ejemplo anafilaxia) a la metadona

Nuevas Reacciones Adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves se describen con mayor detalle en otras secciones:

- Adicción, abuso y uso indebido
- Depresión respiratoria potencialmente mortal
- Prolongación del intervalo QT
- Síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos
- Interacciones con benzodiacepinas y otros depresores del SNC
- Síndrome serotoninérgico
- Insuficiencia suprarrenal
- Hipotensión severa
- Reacciones adversas gastrointestinales
- Convulsiones
- Abstinencia

Los principales peligros de la metadona son la depresión respiratoria y, en menor grado, la hipotensión sistémica. Han ocurrido paro respiratorio, shock, paro cardíaco y muerte.

Las siguientes reacciones adversas asociadas con el uso de metadona se identificaron en estudios clínicos o reportes posteriores a la comercialización. Debido a que algunas de estas reacciones se informaron de forma voluntaria por parte de la población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar fidedignamente su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Las reacciones adversas observadas más frecuentemente incluyen sensación de aturdimiento, mareo, sedación, náuseas, vómito y sudoración. Estos efectos parecen ser más evidentes en pacientes ambulatorios y en aquellos que no están sufriendo dolor severo. En tales individuos, es recomendable disminuir las dosis.

Otras reacciones adversas incluyen lo siguiente:

El cuerpo en su totalidad: astenia (debilidad), edema, dolor de cabeza.

Cardiovascular: arritmias, ritmos bigéminos, bradicardia, cardiomiopatía, anormalidades del ECG, extrasístoles, rubor, falla cardíaca, hipotensión, palpitaciones, flebitis, prolongación del intervalo QT, síncope, inversión de la onda T, taquicardia, torsades de pointes, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular.

Sistema nervioso central: agitación, confusión, desorientación, disforia, euforia, insomnio, alucinaciones, convulsiones, disturbios visuales.

Endocrino: hipogonadismo, testosterona disminuida.

Gastrointestinal: dolor abdominal, anorexia, espasmo del tracto biliar, estreñimiento, boca seca, glositis.

Hematológicos: se ha descrito trombocitopenia reversible en personas adictas a los opiáceos con hepatitis crónica.

Metabólicos: hipopotasemia, hipomagnesemia, aumento de peso.

Renal: efecto anti diurético, retención urinaria o dificultad para iniciar la micción.

Reproductivo: amenorrea, lívido y/o potencia reducida, volumen de eyaculación reducido, vesícula seminal y secreciones de la próstata reducidas, motilidad del esperma disminuida, anormalidades en morfología del esperma.

Respiratorio: edema pulmonar, depresión respiratoria.

Piel y tejido subcutáneo: prurito, urticaria, otros sarpullidos de la piel, y raramente, urticaria hemorrágica.

Hipersensibilidad: Se ha reportado anafilaxia con ingredientes contenidos en las tabletas de clorhidrato de metadona.

Síndrome serotoninérgico: se han reportado casos del síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal, durante el uso concomitante de opiáceos con medicamentos serotoninérgicos.

Insuficiencia suprarrenal: se han reportado casos de insuficiencia suprarrenal con el uso de opiáceos, más común después de más de un mes de uso.

Deficiencia de andrógenos: se han reportado casos de deficiencia de andrógenos con uso crónico de opiáceos

Nuevas Interacciones

Inhibidores del CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9 o CYP2D6

Impacto clínico

La metadona experimenta N-desmetilación hepática por varias isoformas del citocromo P450 (CYP), tales como CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9 y CYP2D6. El uso concomitante de las tabletas de clorhidrato de metadona y los inhibidores de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9 o CYP2D6 puede aumentar la concentración plasmática de metadona, dando como resultado un aumento o prolongación de los efectos opiáceos y pudiendo resultar en una sobredosis mortal, particularmente cuando un inhibidor se adiciona después de alcanzar la dosis estable de las tabletas de clorhidrato de metadona.

Estos efectos pueden ser notables con el uso concomitante de medicamentos que inhiben más de una de las enzimas CYP nombradas anteriormente.

Después de suspender un inhibidor de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9 o CYP2D6, debido a que los efectos inhibidores disminuyen, la concentración plasmática de metadona puede disminuir [ver Farmacología clínica (12.3)], dando como resultado disminución de la eficacia opiácea o síntomas de abstinencia en pacientes físicamente dependientes de la metadona.

Intervención

Si el uso concomitante es necesario, considere la reducción de la dosis de las tabletas de clorhidrato de metadona hasta que se alcancen los efectos estables del medicamento. Monitoree a los pacientes en busca de depresión respiratoria y sedación a intervalos frecuentes.

Si se suspende un inhibidor de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9 o CYP2D6, realice seguimiento a los pacientes en busca de signos de abstinencia de opiáceos y considere el aumento de la dosis de las tabletas de clorhidrato de metadona hasta que se alcancen los efectos estables del medicamento.

Ejemplos

Antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina), agentes antifúngicos azoles (por ejemplo, etoconazol), inhibidores de proteasa (por ejemplo, ritonavir), fluconazol, fluvoxamina, algunos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (por ejemplo sertralina, fluvoxamina).

Inductores del CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 o CYP2C9

Impacto clínico

El uso concomitante de las tabletas de clorhidrato de metadona y los inductores CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 o CYP2C9 puede disminuir la concentración plasmática de metadona [ver Farmacología clínica (12.3)], resultando en la disminución de la eficacia o el inicio de los síntomas de abstinencia en pacientes físicamente dependientes de la metadona. Estos efectos podrían ser más notables con el uso concomitante de medicamentos que pueden inducir múltiples enzimas CYP.

Después de suspender un inductor de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 o CYP2C9, debido a que los efectos del inductor disminuyen, la concentración plasmática de metadona puede aumentar [ver Farmacología clínica (12.3)], lo cual podría incrementar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como las reacciones adversas, pudiendo causar depresión respiratoria seria, sedación o muerte.

Intervención

Si el uso concomitante es necesario, considere el aumento de la dosis de las tabletas de clorhidrato de metadona_hasta que se alcancen los efectos estables del medicamento. Monitoree en busca de signos de abstinencia de opiáceos. Si se suspende un inductor de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 o CYP2C9, considere la reducción de la dosis de las tabletas de clorhidrato de metadona y monitoree en busca de signos de depresión respiratoria y sedación.

Ejemplos

Rifampicina, carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan, fenobarbital
Benzodiacepinas y otros depresores del sistema nervioso central (SNC)

Impacto clínico

Debido al efecto farmacológico adictivo, el uso concomitante de tabletas de clorhidrato de metadona con benzodiacepinas u otros depresores del SNC, incluyendo alcohol, aumenta el riesgo de hipotensión, depresión respiratoria, sedación profunda, coma y muerte.

Intervención

Resérvese recetar de manera concomitante estos medicamentos para el uso en pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativas son inadecuadas. Limite las dosificaciones y duraciones a lo mínimo requerido. Monitoree los pacientes en busca de signos de depresión respiratoria, sedación e hipotensión

Ejemplos

Benzodiacepinas y otros sedantes/hipnóticos, ansiolíticos, tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos, otros opiáceos, alcohol.

Agentes potencialmente arritmogénicos

Impacto clínico

Las interacciones farmacodinámicas pueden ocurrir con uso concomitante de metadona y agentes potencialmente arritmogénicos o medicamentos capaces de inducir alteraciones electrolíticas (hipomagnesemia, hipopotasemia).

Intervención

Monitoree de cerca a los pacientes en busca de cambios en la conducción cardiaca.

Ejemplos

Medicamentos conocidos por tener potencial para prolongar el intervalo QT: anti arrítmicos clase I y III, algunos neurolépticos y antidepresivos tricíclicos, y bloqueadores del canal de calcio. Medicamentos capaces de inducir trastornos electrolíticos: diuréticos, laxantes y, en raros casos, hormonas mineralocorticoides.

Medicamentos serotoninérgicos

Impacto clínico

El uso concomitante de opiáceos con otros medicamentos que afectan el sistema neurotransmisor serotoninérgico ha dado como resultado el síndrome serotoninérgico

Intervención

Si se justifica el uso concomitante, observe rigurosamente al paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y el ajuste de la dosis. Suspenda las tabletas de clorhidrato de metadona si se sospecha síndrome serotoninérgico.

Ejemplos

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos (ATC), triptanos, antagonistas del receptor 5-HT₃, medicamentos que afectan el sistema

neurotransmisor serotoninérgico (por ejemplo, mirtazapina, trazodona, tramadol), inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO) (tanto los destinados a tratar trastornos psiquiátricos como otros, como el linezolid y el azul de metileno intravenoso).

Inhibidores de la monoamina oxidasa (MAOI)

Impacto clínico

Las interacciones de los MAOI con opiáceos pueden manifestarse como síndrome serotoninérgico o toxicidad opiácea (por ejemplo, depresión respiratoria, coma)

Intervención

El uso de tabletas de clorhidrato de metadona no se recomienda para pacientes que se encuentran tomando MAOI o en los 14 días siguientes a la suspensión de dicho tratamiento.

Analgésicos opiáceos agonista / antagonista mixtos y agonista parcial

Impacto clínico

Pueden reducir el efecto analgésico de las tabletas de clorhidrato de metadona o precipitar síntomas de abstinencia.

Intervención

Evite el uso concomitante.

Ejemplos

Butorfanol, nalbufina, pentazocina y buprenorfina.

Relajantes musculares

Impacto clínico

La metadona puede aumentar la acción de bloqueo neuromuscular de los relajantes musculares esqueléticos y producir un aumento del grado de depresión respiratoria.

Intervención

Supervise a los pacientes en busca de signos de depresión respiratoria que puede ser mayor de lo esperado y disminuya la dosis de las tabletas de clorhidrato de metadona y/o del relajante muscular según sea necesario.

Diuréticos

Impacto clínico

Los opiáceos pueden reducir la eficacia de los diuréticos induciendo la liberación de la hormona antidiurética.

Intervención

Monitoree a los pacientes en busca de signos de diuresis disminuida y/o efectos sobre la presión arterial y aumente la dosificación del diurético según sea necesario.

Medicamentos anticolinérgicos

Impacto clínico

El uso concomitante de medicamentos anticolinérgicos puede resultar en un riesgo incrementado de retención urinaria y/o estreñimiento severo, lo cual puede llevar a íleo paralítico.

Intervención

Monitoree los pacientes en busca de señales de retención urinaria o motilidad gástrica reducida cuando las tabletas de clorhidrato de metadona se utilizan simultáneamente con medicamentos anti colinérgicos.

Efectos paradójicos de los agentes antirretrovirales sobre las tabletas de clorhidrato de metadona

El uso concomitante de ciertos agentes antirretrovirales con actividad inhibitoria de CYP3A4, solos y en combinación, tales como abacavir, amprenavir, darunavir+ritonavir, efavirenz, nelfinavir, nevirapina, ritonavir, telaprevir, lopinavir+ritonavir, saquinavir+ritonavir, y tipranvir+ritonavir, ha resultado en depuración incrementada o niveles plasmáticos reducidos de metadona. Esto puede resultar en eficacia reducida de las tabletas de clorhidrato de metadona y podría precipitar un síndrome de abstinencia. Monitoree de forma cercana los pacientes mantenidos con metadona y que reciben cualquiera de estas terapias antirretrovirales en busca de evidencia de efectos de abstinencia y ajuste la dosis de metadona en consecuencia.

Efectos de las tabletas de clorhidrato de metadona sobre los agentes antirretrovirales

Didanosina y Estavudina: la evidencia experimental demostró que la metadona disminuyó el área bajo la curva (AUC) concentración - tiempo y los niveles pico para didanosina y estavudina, con una disminución más significativa para didanosina. La disposición de metadona no se alteró sustancialmente.

Zidovudina: La evidencia experimental demostró que la metadona incrementa el AUC de zidovudina, lo que podría resultar en efectos tóxicos.

Efectos de la metadona en los antidepresivos

Desipramina: los niveles sanguíneos de desipramina han aumentado con la administración concomitante de metadona.

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

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de Contraindicaciones**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Modificación de Interacciones**
- **Aprobación del Inserto e Información Para Prescribir Versión 4.0 de 13/09/2017**

Nueva Dosificación:

Información general importante

- El efecto depresivo respiratorio pico de la metadona ocurre posteriormente y persiste durante más tiempo que su efecto terapéutico pico.
- Un alto grado de tolerancia a opiáceos no elimina la posibilidad de sobredosis de metadona, iatrogénica o de otro tipo. Se han reportado muertes durante el cambio a metadona de tratamiento crónico de alta dosis con otros agonistas opiáceos y durante la iniciación de tratamiento de adicción con metadona en sujetos que previamente abusaron de altas dosis de otros agonistas.
- Con dosificación repetida, la metadona se retiene en el hígado y luego se libera lentamente, prolongando la duración de la toxicidad potencial.
- La metadona tiene un estrecho índice terapéutico, especialmente cuando se combina con otros medicamentos.

Tabletas de clorhidrato de metadona para manejo del dolor

Información importante de dosificación y administración

Las tabletas de clorhidrato de metadona deben prescribirse solamente por médicos que tienen conocimiento en el uso de opiáceos potentes para el manejo de dolor crónico.

Considere los siguientes factores importantes que diferencian a la metadona de otros analgésicos opiáceos:

- Existe una alta variabilidad entre pacientes en cuanto a absorción, metabolismo y potencia analgésica relativa de metadona. Las tasas de conversión equianalgésica con base en la población entre metadona y otros opiáceos no son exactas cuando se aplican a individuos.
- La duración de la acción analgésica de la metadona es de 4 a 8 horas (con base en estudios de una sola dosis), pero la vida media de eliminación plasmática es de 8 a 59 horas.
- Con dosis repetidas, la potencia de metadona aumenta debido a la acumulación sistémica.
- Las concentraciones plasmáticas de estado estable y los efectos analgésicos completos, no se alcanzan hasta por lo menos 3 a 5 días después de iniciar la dosificación y puede tomar más tiempo en algunos pacientes.

Utilice la dosis efectiva más baja para la duración más corta de acuerdo con las metas individuales del tratamiento del paciente

Inicie el régimen de dosificación para cada paciente individualmente, teniendo en cuenta la gravedad del dolor del paciente, la respuesta del paciente, la experiencia de tratamiento analgésico previa del paciente y los factores de riesgo para adicción, abuso y uso indebido

Monitoree a los pacientes de manera cercana en busca de depresión respiratoria, especialmente dentro de las primeras 24 a 72 horas de iniciar la terapia y después de los aumentos de dosis de las tabletas de clorhidrato de metadona y ajuste la dosificación en consecuencia

Uso de tabletas de clorhidrato de metadona como el primer analgésico opiáceo

Inicie el tratamiento con tabletas de clorhidrato de metadona con 2.5 mg oralmente cada 8 a 12 horas.

Conversión a partir de otros opiáceos orales a tabletas de clorhidrato de metadona

Suspenda todos los otros medicamentos opiáceos en todo momento cuando inicie la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona. Han ocurrido muertes en pacientes tolerantes a opiáceos durante la conversión a metadona.

La potencia de metadona relativa a otros analgésicos opiáceos no es lineal y aumenta con el aumento de la dosis. La tabla 1 proporciona un factor de conversión estimado para el uso cuando se convierten pacientes desde otro opiáceo a metadona. Debido a la alta variabilidad entre pacientes en absorción, metabolismo y potencia relativa, es fundamental evitar sobreestimar la dosis de metadona, lo que puede conducir a una depresión respiratoria fatal. Es más seguro subestimar una dosificación de metadona de 24 horas de un paciente y proporcionar medicación de rescate (por ejemplo, opiáceo de liberación inmediata) que sobreestimar la dosificación de metadona de 24 horas y controlar una reacción adversa debido a una sobredosis.

Considere lo siguiente cuando utilice la información en la Tabla 1:

- Esto no es una tabla de dosis equianalgésica.
- Los factores de conversión en esta tabla son solamente para la conversión desde otros analgésicos opiáceos orales hacia tabletas de clorhidrato de metadona.
- La tabla no puede utilizarse para convertir desde tabletas de clorhidrato de metadona hacia otro opiáceo. El hacerlo así resultará en una sobrestimación de la dosis de nuevo opiáceo y puede resultar en una sobredosis fatal.

Tabla 1: Factores de conversión para las tabletas de clorhidrato de metadona

Línea base diaria total <u>oral</u> Dosis equivalente de morfina	Requerimiento de metadona <u>oral</u> diario estimado como porcentaje de la dosis equivalente de morfina diaria total
< 100 mg	20 % a 30 %
100 a 300 mg	10 % a 20 %
300 a 600 mg	8 % a 12 %
600 a 1000 mg	5 % a 10 %
> 1000 mg	< 5 %

Para calcular la dosis estimada de tabletas de clorhidrato de metadona utilizando la Tabla 1:

- Para pacientes en un único opiáceo, sume la dosis diaria total actual del opiáceo, conviértala en una Dosis equivalente de morfina de acuerdo al factor de conversión específico para ese opiáceo específico, luego multiplique la Dosis equivalente de morfina por el correspondiente porcentaje en la tabla anterior para calcular la dosis diaria oral aproximada de metadona. Divida la dosis diaria total de metadona derivada de la tabla anterior para reflejar el programa de dosificación pretendido (es decir para administración cada 8 horas, divida la dosis diaria total de metadona en 3).
- Para pacientes en un régimen de más de un opiáceo, calcule la dosis oral aproximada de metadona para cada opiáceo y sume los totales para obtener la dosis diaria total aproximada de metadona. Divida la dosis diaria total de metadona derivada de la tabla anterior para reflejar el programa de dosificación pretendido (es decir para administración cada 8 horas, divida la dosis diaria total de metadona en 3).
- Para pacientes en un régimen de relación fija de productos analgésicos opiáceo / no opiáceo, utilice solamente el componente opiáceo de estos productos en la conversión.

Siempre redondee la dosis hacia abajo, si es necesario, hasta la concentración apropiada de tabletas de clorhidrato de metadona disponible. Ejemplo de conversión a partir de un opiáceo único a tabletas de clorhidrato de metadona:

Paso 1: Sume la dosis diaria total del opiáceo (en este caso, tabletas de liberación extendida de morfina 50 mg dos veces al día)

Tabletas de liberación extendida de morfina de 50 mg 2 veces al día = 100 mg de dosis diaria total de morfina

Paso 2: Calcule la dosis equivalente aproximada de tabletas de clorhidrato de metadona con base en la dosis diaria total de morfina utilizando la Tabla 1.

Dosis diaria total de morfina de 100 mg x 15 % (10 % a 20 % según la Tabla 1) = 15 mg de tabletas de clorhidrato de metadona diariamente.

Paso 3: Calcule la dosis inicial aproximada de tabletas de clorhidrato de metadona a suministrarse cada 12 horas. Redondee la dosis hacia abajo, si es necesario, hasta la concentración disponible de tabletas de clorhidrato de metadona apropiada.

15 mg al día / 2 = 7.5 mg de tabletas de clorhidrato de metadona cada 12 horas.

Luego 7.5 mg se redondean a tabletas de clorhidrato de metadona de 5 mg cada 12 horas.

Se justifica la observación de cerca y la titulación frecuente hasta que el manejo del dolor sea estable en el nuevo opiáceo. Monitoree a los pacientes en busca de signos y síntomas de abstinencia de opiáceos o de signos de sobre sedación / toxicidad después de convertir los pacientes a tabletas de clorhidrato de metadona.

Conversión de metadona parenteral a tabletas de clorhidrato de metadona Utilice un cociente de conversión de 1:2 mg para metadona parenteral a oral (por ejemplo, 5 mg de metadona parenteral a 10 mg de metadona oral).

Titulación y mantenimiento de la terapia para el dolor

Titule individualmente las tabletas de clorhidrato de metadona hasta una dosis que suministre una analgesia adecuada y minimice las reacciones adversas. Continuamente reevalúe los pacientes que reciben tabletas de clorhidrato de metadona para valorar el mantenimiento del control del dolor y la incidencia relativa de reacciones adversas así como también monitorear en busca de desarrollo de adicción, abuso o uso indebido. La comunicación frecuente es importante entre quien prescribe, otros miembros del equipo del cuidado de la salud, el paciente, y la familia / el cuidador durante períodos de cambio de los requerimientos de analgésico, incluyendo la titulación inicial. Durante la terapia crónica, reevalúe periódicamente la necesidad continua de uso de analgésicos opiáceos.

Los pacientes que experimentan dolor irruptivo puede que requieran un aumento de la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona o pueden necesitar medicación de rescate con una dosis adecuada de un analgésico de liberación inmediata. Si el nivel de dolor aumenta después de la estabilización de la dosificación, intente identificar la fuente del aumento del dolor antes de aumentar la dosificación de las tabletas de clorhidrato de metadona.

Debido a la variabilidad individual en el perfil farmacocinético (es decir, vida media terminal ($T_{1/2}$) de 8 a 59 horas en diferentes estudios [ver *Farmacología clínica (12.3)*]), titule lentamente las tabletas de clorhidrato de metadona, con incrementos de dosis no más frecuentes que cada 3 a 5 días. Sin embargo, debido a esta alta variabilidad, algunos pacientes pueden requerir periodos sustancialmente más largos entre incrementos de dosis (hasta 12 días). Monitoree de cerca a los pacientes en cuanto al desarrollo de

reacciones adversas potencialmente mortales (por ejemplo, depresión respiratoria y del SNC).

Si se observan reacciones adversas inaceptables relacionadas con opiáceos, las dosis subsiguientes pueden reducirse y/o puede ajustarse el intervalo de dosificación (es decir cada 8 horas o cada 12 horas). Ajuste la dosis para obtener un balance apropiado entre el manejo de dolor y las reacciones adversas relacionadas con opiáceos.

Suspensión de las tabletas de clorhidrato de metadona para el dolor

Cuando un paciente ya no requiere terapia con las tabletas de clorhidrato de metadona para el dolor, disminuya gradualmente la dosis, de 15 % a 50 % cada dos a cuatro días, para evitar signos y síntomas de abstinencia. Si el paciente desarrolla estos signos o síntomas, aumente la dosis al nivel anterior y disminúyala de forma más lenta, bien sea aumentando el intervalo entre las disminuciones, disminuyendo la cantidad del cambio en la dosis o ambos. No suspenda de forma abrupta las tabletas de clorhidrato de metadona.

Inducción / dosificación inicial para desintoxicación y tratamiento de mantenimiento de adicción a opiáceos

Para desintoxicación y mantenimiento de la dependencia a opiáceos, debería administrarse la metadona de acuerdo con los estándares de tratamiento aprobados para esto, lo cual incluye limitaciones sobre administración sin supervisión.

Administre la dosis inicial de metadona bajo supervisión, cuando no haya signos de sedación o intoxicación, y el paciente muestre síntomas de abstinencia. Una dosis única inicial de 20 a 30 mg de tabletas de clorhidrato de metadona usualmente será suficiente para suprimir los síntomas de abstinencia. La dosis inicial no debería exceder los 30 mg.

Para hacer ajustes de dosificación del mismo día, haga que el paciente espere entre 2 y 4 horas para evaluación posterior, cuando se hayan alcanzado los niveles pico. Suministre 5 a 10 mg adicionales de tableta de clorhidrato de metadona si los síntomas de abstinencia no se han suprimido o si los síntomas reaparecen.

La dosis diaria total de tabletas de clorhidrato de metadona en el primer día de tratamiento no debería exceder usualmente los 40 mg. Ajuste la dosis durante la primera semana de tratamiento con base en el control de síntomas de abstinencia en el momento de la actividad pico esperada (por ejemplo 2 a 4 horas después de la dosificación). Cuando se ajuste la dosis, tenga en mente que los niveles de metadona se acumularán durante los primeros días de dosificación; han ocurrido muertes en el tratamiento temprano debido a los efectos acumulativos. Instruya a los pacientes que la dosis “durará” por un período más largo de tiempo a medida que los depósitos de metadona en el tejido se acumulan.

Utilice dosis iniciales más bajas para pacientes cuya tolerancia se espera que sea baja al ingresar al tratamiento. Cualquier paciente que no haya tomado opiáceos por más de 5 días puede ya no ser tolerante. No determine las dosis iniciales con base en los episodios de tratamiento previos o en el dinero gastado por día en uso de drogas ilícitas.

Durante la fase de inicio del tratamiento de mantenimiento con metadona, los pacientes se están absteniendo de opiáceos y pueden tener síntomas de abstinencia opiácea. Supervise a los pacientes por signos y síntomas de abstinencia de opiáceos, incluyendo: lagrimeo, rinorrea, estornudos, bostezos, transpiración excesiva, piel de gallina, fiebre, escalofríos alternados con sofocos, desasosiego, irritabilidad, debilidad, ansiedad, depresión, pupilas dilatadas, temblores, taquicardia, cólicos, dolores corporales, fasciculaciones involuntarias y movimientos de patadas, anorexia, náuseas, vómito, diarrea, espasmos intestinales y pérdida de peso y tenga en cuenta el ajuste de la dosis tal como se indica.

Desintoxicación a corto plazo

Durante un breve curso de estabilización seguido por un período de abstinencia supervisada médicamente, titule el paciente hasta una dosis diaria total de cerca de 40 mg en dosis divididas para alcanzar un nivel de estabilización adecuado. Después de 2 a 3 días de estabilización, disminuya gradualmente la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona. Disminuya la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona en una base diaria o a intervalos de 2 días, manteniendo la cantidad de tabletas de clorhidrato de metadona suficiente para mantener los síntomas de abstinencia en un nivel tolerable. Pacientes hospitalizados pueden tolerar una reducción diaria de 20 % de la dosis diaria total. Los pacientes ambulatorios pueden necesitar una programación más lenta.

Titulación y tratamiento de mantenimiento de desintoxicación de dependencia a opiáceos

Titule los pacientes en tratamiento de mantenimiento hasta una dosis que evite los síntomas de abstinencia de opiáceos durante 24 horas, reduzca la necesidad y ansia por el medicamento, y bloquee o atenúe los efectos eufóricos de los opiáceos auto administrados asegurando que el paciente es tolerante a los efectos sedantes de la metadona. Más comúnmente, la estabilidad clínica se alcanza a dosis entre 80 y 120 mg/día. Durante la administración prolongada de metadona, monitoree a los pacientes por estreñimiento persistente y contrólole en consecuencia.

Abstinencia supervisada médicamente después de un período de tratamiento de mantenimiento para adicción a opiáceos

Existe una variabilidad considerable en la tasa apropiada de disminución de metadona en pacientes que escogen el retiro médicamente supervisado del tratamiento con metadona. Las reducciones de dosis deberían generalmente ser menores al 10 % de la tolerancia establecida o dosis de mantenimiento, e intervalos de 10 a 14 días deberían transcurrir entre las reducciones de dosis. Advierta a los pacientes del alto riesgo de recaída al uso de drogas ilícitas asociado con la suspensión del tratamiento de mantenimiento con metadona.

Riesgo de recaída en pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona de adicción a opiáceos

La abrupta suspensión de opiáceos puede llevar a síntomas de abstinencia de opiáceos. Los síntomas de abstinencia de opiáceos se han asociado con un riesgo incrementado de recaída al uso de drogas ilícitas en pacientes susceptibles.

Consideraciones para el manejo de dolor agudo durante el tratamiento de mantenimiento con metadona

Los pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona por dependencia a opiáceos quienes experimenten trauma físico, dolor post operatorio u otro dolor agudo no pueden esperarse que deriven la analgesia de su dosis existente de metadona. A tales pacientes se les debería

administrar analgésicos, incluyendo opiáceos, en dosis que podrían de otra forma indicarse para pacientes no tratados con metadona con condiciones de dolor similares. Cuando se requieren opiáceos para el manejo de dolor agudo en pacientes en mantenimiento con metadona, se requerirán dosis más frecuentes y/o más altas de lo que sería el caso para pacientes no tolerantes debido a la tolerancia opiácea inducida por la metadona.

Ajuste de dosificación durante el embarazo

La depuración de metadona puede incrementarse durante el embarazo. Durante el embarazo, puede que se necesite incrementar la dosis de metadona para la mujer o disminuir el intervalo de dosificación. La metadona debería utilizarse en el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial al feto.

Nuevas Contraindicaciones: Las tabletas de clorhidrato de metadona se contraindican en pacientes con:

- Depresión respiratoria significativa
- Asma bronquial aguda o severa en un ambiente no monitoreado o en ausencia de equipo de resucitación
- Sospecha o conocimiento de obstrucción gastrointestinal, incluyendo íleo paralítico
- Hipersensibilidad (por ejemplo anafilaxia) a la metadona

Nuevas Reacciones Adversas:

Las siguientes reacciones adversas graves se describen con mayor detalle en otras secciones:

- Adicción, abuso y uso indebido
- Depresión respiratoria potencialmente mortal
- Prolongación del intervalo QT
- Síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos
- Interacciones con benzodiazepinas y otros depresores del SNC
- Síndrome serotoninérgico
- Insuficiencia suprarrenal
- Hipotensión severa
- Reacciones adversas gastrointestinales
- Convulsiones
- Abstinencia

Los principales peligros de la metadona son la depresión respiratoria y, en menor grado, la hipotensión sistémica. Han ocurrido paro respiratorio, shock, paro cardíaco y muerte.

Las siguientes reacciones adversas asociadas con el uso de metadona se identificaron en estudios clínicos o reportes posteriores a la comercialización. Debido a que algunas de estas reacciones se informaron de forma voluntaria por parte de la población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar fidedignamente su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Las reacciones adversas observadas más frecuentemente incluyen sensación de aturdimiento, mareo, sedación, náuseas, vómito y sudoración. Estos efectos parecen ser más evidentes en pacientes ambulatorios y en aquellos que no están sufriendo dolor severo. En tales individuos, es recomendable disminuir las dosis.

Otras reacciones adversas incluyen lo siguiente:

El cuerpo en su totalidad: astenia (debilidad), edema, dolor de cabeza.

Cardiovascular: arritmias, ritmos bigéminos, bradicardia, cardiomiopatía, anormalidades del ECG, extrasístoles, rubor, falla cardíaca, hipotensión, palpitaciones, flebitis, prolongación del intervalo QT, síncope, inversión de la onda T, taquicardia, torsades de pointes, fibrilación ventricular, taquicardia ventricular.

Sistema nervioso central: agitación, confusión, desorientación, disforia, euforia, insomnio, alucinaciones, convulsiones, disturbios visuales.

Endocrino: hipogonadismo, testosterona disminuida.

Gastrointestinal: dolor abdominal, anorexia, espasmo del tracto biliar, estreñimiento, boca seca, glositis.

Hematológicos: se ha descrito trombocitopenia reversible en personas adictas a los opiáceos con hepatitis crónica.

Metabólicos: hipopotasemia, hipomagnesemia, aumento de peso.

Renal: efecto anti diurético, retención urinaria o dificultad para iniciar la micción.

Reproductivo: amenorrea, lívido y/o potencia reducida, volumen de eyaculación reducido, vesícula seminal y secreciones de la próstata reducidas, motilidad del espermatozoides disminuida, anormalidades en morfología del espermatozoides.

Respiratorio: edema pulmonar, depresión respiratoria.

Piel y tejido subcutáneo: prurito, urticaria, otros sarpullidos de la piel, y raramente, urticaria hemorrágica.

Hipersensibilidad: Se ha reportado anafilaxia con ingredientes contenidos en las tabletas de clorhidrato de metadona.

Síndrome serotoninérgico: se han reportado casos del síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal, durante el uso concomitante de opiáceos con medicamentos serotoninérgicos.

Insuficiencia suprarrenal: se han reportado casos de insuficiencia suprarrenal con el uso de opiáceos, más común después de más de un mes de uso.

Deficiencia de andrógenos: se han reportado casos de deficiencia de andrógenos con uso crónico de opiáceos

Nuevas Interacciones

Inhibidores del CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9 o CYP2D6

Impacto clínico

La metadona experimenta N-desmetilación hepática por varias isoformas del citocromo P450 (CYP), tales como CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9 y CYP2D6. El uso concomitante de las tabletas de clorhidrato de metadona y los inhibidores de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9 o CYP2D6 puede aumentar la concentración plasmática de metadona, dando como resultado un aumento o prolongación de los efectos opiáceos y pudiendo resultar en una sobredosis mortal, particularmente cuando un inhibidor se adiciona después de alcanzar la dosis estable de las tabletas de clorhidrato de metadona.

Estos efectos pueden ser notables con el uso concomitante de medicamentos que inhiben más de una de las enzimas CYP nombradas anteriormente.

Después de suspender un inhibidor de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9 o CYP2D6, debido a que los efectos inhibidores disminuyen, la concentración plasmática de metadona puede disminuir [ver Farmacología clínica (12.3)], dando como resultado disminución de la eficacia opiácea o síntomas de abstinencia en pacientes físicamente dependientes de la metadona.

Intervención

Si el uso concomitante es necesario, considere la reducción de la dosis de las tabletas de clorhidrato de metadona hasta que se alcancen los efectos

estables del medicamento. Monitoree a los pacientes en busca de depresión respiratoria y sedación a intervalos frecuentes.

Si se suspende un inhibidor de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9 o CYP2D6, realice seguimiento a los pacientes en busca de signos de abstinencia de opiáceos y considere el aumento de la dosis de las tabletas de clorhidrato de metadona hasta que se alcancen los efectos estables del medicamento.

Ejemplos

Antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina), agentes antifúngicos azoles (por ejemplo, etoconazol), inhibidores de proteasa (por ejemplo, ritonavir), fluconazol, fluvoxamina, algunos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (por ejemplo sertralina, fluvoxamina).

Inductores del CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 o CYP2C9

Impacto clínico

El uso concomitante de las tabletas de clorhidrato de metadona y los inductores CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 o CYP2C9 puede disminuir la concentración plasmática de metadona [ver Farmacología clínica (12.3)], resultando en la disminución de la eficacia o el inicio de los síntomas de abstinencia en pacientes físicamente dependientes de la metadona. Estos efectos podrían ser más notables con el uso concomitante de medicamentos que pueden inducir múltiples enzimas CYP.

Después de suspender un inductor de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 o CYP2C9, debido a que los efectos del inductor disminuyen, la concentración plasmática de metadona puede aumentar [ver Farmacología clínica (12.3)], lo cual podría incrementar o prolongar tanto los efectos terapéuticos como las reacciones adversas, pudiendo causar depresión respiratoria seria, sedación o muerte.

Intervención

Si el uso concomitante es necesario, considere el aumento de la dosis de las tabletas de clorhidrato de metadona_hasta que se alcancen los efectos estables del medicamento. Monitoree en busca de signos de abstinencia de opiáceos. Si se suspende un inductor de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 o CYP2C9, considere la reducción de la dosis de las tabletas de clorhidrato de metadona y monitoree en busca de signos de depresión respiratoria y sedación.

Ejemplos

Rifampicina, carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan, fenobarbital Benzodiacepinas y otros depresores del sistema nervioso central (SNC)

Impacto clínico

Debido al efecto farmacológico adictivo, el uso concomitante de tabletas de clorhidrato de metadona con benzodiacepinas u otros depresores del SNC, incluyendo alcohol, aumenta el riesgo de hipotensión, depresión respiratoria, sedación profunda, coma y muerte.

Intervención

Resérvese recetar de manera concomitante estos medicamentos para el uso en pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativas son inadecuadas. Limite las dosificaciones y duraciones a lo mínimo requerido. Monitoree los pacientes en busca de signos de depresión respiratoria, sedación e hipotensión

Ejemplos

Benzodiacepinas y otros sedantes/hipnóticos, ansiolíticos, tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos, otros opiáceos, alcohol.

Agentes potencialmente arritmogénicos

Impacto clínico

Las interacciones farmacodinámicas pueden ocurrir con uso concomitante de metadona y agentes potencialmente arritmogénicos o medicamentos capaces de inducir alteraciones electrolíticas (hipomagnesemia, hipopotasemia).

Intervención

Monitoree de cerca a los pacientes en busca de cambios en la conducción cardiaca.

Ejemplos

Medicamentos conocidos por tener potencial para prolongar el intervalo QT: anti arrítmicos clase I y III, algunos neurolépticos y antidepresivos tricíclicos, y bloqueadores del canal de calcio. Medicamentos capaces de inducir trastornos electrolíticos: diuréticos, laxantes y, en raros casos, hormonas mineralocorticoides.

Medicamentos serotoninérgicos

Impacto clínico

El uso concomitante de opiáceos con otros medicamentos que afectan el sistema neurotransmisor serotoninérgico ha dado como resultado el síndrome serotoninérgico

Intervención

Si se justifica el uso concomitante, observe rigurosamente al paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y el ajuste de la dosis. Suspenda las tabletas de clorhidrato de metadona si se sospecha síndrome serotoninérgico.

Ejemplos

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos (ATC), triptanos, antagonistas del receptor 5-HT₃, medicamentos que afectan el sistema neurotransmisor serotoninérgico (por ejemplo, mirtazapina, trazodona, tramadol), inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO) (tanto los destinados a tratar trastornos psiquiátricos como otros, como el linezolid y el azul de metileno intravenoso).

Inhibidores de la monoamina oxidasa (MAOI)

Impacto clínico

Las interacciones de los MAOI con opiáceos pueden manifestarse como síndrome serotoninérgico o toxicidad opiácea (por ejemplo, depresión respiratoria, coma)

Intervención

El uso de tabletas de clorhidrato de metadona no se recomienda para pacientes que se encuentran tomando MAOI o en los 14 días siguientes a la suspensión de dicho tratamiento.

Analgésicos opiáceos agonista / antagonista mixtos y agonista parcial

Impacto clínico

Pueden reducir el efecto analgésico de las tabletas de clorhidrato de metadona o precipitar síntomas de abstinencia.

Intervención

Evite el uso concomitante.

Ejemplos

Butorfanol, nalbufina, pentazocina y buprenorfina.

Relajantes musculares

Impacto clínico

La metadona puede aumentar la acción de bloqueo neuromuscular de los relajantes musculares esqueléticos y producir un aumento del grado de depresión respiratoria.

Intervención

Supervise a los pacientes en busca de signos de depresión respiratoria que puede ser mayor de lo esperado y disminuya la dosis de las tabletas de clorhidrato de metadona y/o del relajante muscular según sea necesario.

Diuréticos

Impacto clínico

Los opiáceos pueden reducir la eficacia de los diuréticos induciendo la liberación de la hormona antidiurética.

Intervención

Monitoree a los pacientes en busca de signos de diuresis disminuida y/o efectos sobre la presión arterial y aumente la dosificación del diurético según sea necesario.

Medicamentos anticolinérgicos

Impacto clínico

El uso concomitante de medicamentos anticolinérgicos puede resultar en un riesgo incrementado de retención urinaria y/o estreñimiento severo, lo cual puede llevar a íleo paralítico.

Intervención

Monitoree los pacientes en busca de señales de retención urinaria o motilidad gástrica reducida cuando las tabletas de clorhidrato de metadona se utilizan simultáneamente con medicamentos anti colinérgicos.

Efectos paradójicos de los agentes antirretrovirales sobre las tabletas de clorhidrato de metadona

El uso concomitante de ciertos agentes antirretrovirales con actividad inhibitoria de CYP3A4, solos y en combinación, tales como abacavir, amprenavir, darunavir+ritonavir, efavirenz, nelfinavir, nevirapina, ritonavir, telaprevir, lopinavir+ritonavir, saquinavir+ritonavir, y tipranvir+ritonavir, ha resultado en depuración incrementada o niveles plasmáticos reducidos de metadona. Esto puede resultar en eficacia reducida de las tabletas de

clorhidrato de metadona y podría precipitar un síndrome de abstinencia. Monitoree de forma cercana los pacientes mantenidos con metadona y que reciben cualquiera de estas terapias antirretrovirales en busca de evidencia de efectos de abstinencia y ajuste la dosis de metadona en consecuencia.

Efectos de las tabletas de clorhidrato de metadona sobre los agentes antirretrovirales

Didanosina y Estavudina: la evidencia experimental demostró que la metadona disminuyó el área bajo la curva (AUC) concentración - tiempo y los niveles pico para didanosina y estavudina, con una disminución más significativa para didanosina. La disposición de metadona no se alteró sustancialmente.

Zidovudina: La evidencia experimental demostró que la metadona incrementa el AUC de zidovudina, lo que podría resultar en efectos tóxicos.

Efectos de la metadona en los antidepresivos

Desipramina: los niveles sanguíneos de desipramina han aumentado con la administración concomitante de metadona.

3.1.13. UNIFICACIONES

3.1.13.1. METOCARBAMOL

Radicado : 2016113493

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Metocarbamol en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada tableta recubierta contiene Metocarbamol 750 mg.

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Relajante muscular, útil en el tratamiento de espasmos musculoesqueléticos secundarios a inflamación, trauma o stress.

Contraindicaciones:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo vigilancia médica. No se administre durante el embarazo, ni cuando se sospeche de su existencia, ni durante la lactancia a menos que su médico lo indique. Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, niños menores de 12 años, estado de coma, miastenia gravis y pacientes con historia de epilepsia o daño cerebral conocido.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

El Metocarbamol debe ser utilizado con precaución y supervisión médica en pacientes con alteración hepática o alteración renal y en pacientes mayores de 60 años de edad. No tomar el medicamento si se ha ingerido bebidas alcohólicas. Manténgase fuera del alcance de los niños. No exceda las dosis recomendadas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se han realizado estudios sobre la reproducción en animales con metocarbamol. Se desconoce si metocarbamol puede producir daños fetales o afectar a la capacidad reproductiva cuando se administre a mujeres embarazadas.

No se ha establecido la seguridad de uso de metocarbamol en relación con los posibles efectos adversos sobre el desarrollo fetal. Se han descrito informes aislados de anormalidades fetales y congénitas tras la exposición uterina a metocarbamol.

No se recomienda el uso de metocarbamol en mujeres embarazadas o en mujeres que piensen quedarse embarazadas, particularmente en las fases iniciales del embarazo, a menos que en opinión del médico los beneficios potenciales superen a los riesgos posibles de su utilización.

Lactancia

Metocarbamol y/o sus metabolitos se han detectado en la leche en perros, sin embargo, se desconoce si metocarbamol o sus metabolitos se excretan por la leche materna en humanos. Por ello, deberá tenerse precaución cuando se administre Metocarbamol en mujeres en periodo de lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Metocarbamol puede producir somnolencia, por lo que los pacientes no deben conducir vehículos ni manejar máquinas a menos que comprueben que su capacidad mental permanece inalterada, especialmente si se administran concomitantemente otros medicamentos que puedan producir también somnolencia.

Dosificación y Grupo Etario: Posología

El tratamiento debe ser lo más corto posible
Tomar 2 tabletas, 3 veces al día.

Vía de Administración: Oral.

Interacciones:

Interacciones Medicamentosas:

Metocarbamol puede potenciar los efectos de otros fármacos y sustancias que actúen sobre el sistema nervioso central incluyendo alcohol, barbitúricos, anestésicos y supresores del apetito. Puede causar somnolencia y por lo tanto durante su administración es recomendable suspender las actividades que requieran máxima atención.

También puede potenciar los efectos de los anticolinérgicos tales como atropina y algunos fármacos piscotrópos.

Metocarbamol puede inhibir el efecto del bromuro de piridostigmina. Por lo tanto, debe usarse con precaución en pacientes con miastenia gravis en tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa.

Interacciones diagnósticas:

Interferencias con pruebas de diagnóstico:

Metocarbamol puede producir interferencias en el color de ciertas pruebas analíticas tales como la determinación de ácido 5-hidroxiindolacético utilizando nitrosonaftol como reactivo y en la determinación de ácido vanililmandélico utilizando el método Gitlow. Asimismo se ha descrito que en algunos pacientes el color de las muestras de orina se altera durante el almacenamiento, volviéndose marrón, negro, azul o verde.

Efectos Adversos:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Leucopenia.
Trastornos cardiacos: bradicardia, rubor, hipotensión, síncope.
Trastornos oculares: diplopía, visión borrosa, nistagmo.
Trastornos Gastrointestinales: dispepsia, náuseas y vómitos, disgeusia.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: edema angioneurótico, reacción anafiláctica, fiebre, dolor de cabeza, conjuntivitis acompañada de congestión nasal, sabor metálico.
Trastornos hepatobiliares: ictericia (incluyendo ictericia colestásica)
Trastornos del sistema nervioso: nerviosismo, ansiedad, temblor, amnesia, confusión, mareos o aturdimiento, vértigo, somnolencia, insomnio, descoordinación muscular leve, convulsiones (incluyendo gran mal)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, rash y urticaria.

Condición de Venta: Con formula facultativa.

3.1.14 MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

3.1.14.1 CARDURAN XL 4mg

Expediente : 19997623
Radicado : 2017001495 / 2017127732
Fecha : 05/09/2017
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 4mg de Doxazosina Mesilato equivalente a Doxazosina

Forma farmacéutica: Tableta de Liberación Prolongada

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión y de la Hiperplasia prostática benigna

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las quinazolininas, niños menores de doce años, embarazo, lactancia, disfunción hepática.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017007023 del 25 de mayo de 2017 emitido de acuerdo al concepto del Acta No. 09 de 2017 numeral 3.14.1., con el fin

de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Información para prescribir basada en CDS versión 10.0 de Julio 14 de 2016

Contraindicaciones:

La doxazosina GITS está contraindicada en pacientes con una hipersensibilidad conocida a quinazolininas (p. ej: prazosina, terazosina, doxazosina) o a cualquier otro ingrediente inerte.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Comienzo de terapia

Debido a las propiedades alfa-bloqueantes de doxazosina, los pacientes pueden experimentar hipotensión postural evidenciada por mareos y debilidad o raramente pérdida de conciencia (síncope), especialmente al comienzo de terapia.

Uso en pacientes con trastornos cardíacos agudos

Uso con precaución cuando se administra doxazosina a pacientes con los siguientes trastornos cardíacos:

- Edema pulmonar debido a estenosis mitral o aórtica.
- Insuficiencia cardíaca con alto gasto cardíaco.
- Fallo cardíaco ventricular derecho debido a embolia pulmonar o efusión pericárdica.
- Fallo cardíaco ventricular izquierdo con presión de llenado baja.

Uso con Inhibidores Fosfodiesterasa de tipo 5

La administración concomitante de doxazosina con un inhibidor Fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE-5) (p.ej.: sildenafil, tadalafil y vardenafil) debe hacerse con precaución ya que ambos fármacos tienen efectos vasodilatadores y pueden producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. Para reducir el riesgo de hipotensión ortostática se recomienda iniciar el tratamiento con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa sólo si el paciente está hemodinámicamente estable con la terapia con alfabloqueadores.

Además, se recomienda iniciar el tratamiento con el inhibidor de la 5-fosfodiesterasa con

la dosis más baja posible y observar en un intervalo de 6 horas desde la toma de doxazosina. No se han llevado a cabo estudios con formulaciones de doxazosina de liberación prolongada.

Función hepática alterada

la doxazosina debe administrarse con precaución a pacientes con evidencia de función hepática deteriorada. No se recomienda el uso en paciente con insuficiencia hepática grave debido a que no hay experiencia clínica con estos pacientes.

Trastornos Gastrointestinales

Los tiempos de retención Gastrointestinales (GI) notablemente reducidos de doxazosina GITS puede influenciar el perfil farmacocinético y por lo tanto la eficacia clínica del fármaco. Como con cualquier otro material no-deformable, se debe tener precaución cuando se administra doxazosina GITS en pacientes con estrechamiento GI severo pre-existente (patológico o iatrógeno).

Ha habido reportes raros de síntomas obstructivos en pacientes con restricciones conocidas asociadas con la ingestión de otro fármaco en esta formulación de liberación sostenida no deformable.

Uso en pacientes sometidos a cirugía de cataratas

El síndrome de iris flexible intraoperativo (IFIS, una variante del síndrome de pupila pequeña) ha sido observado durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes o en los previamente tratados con tamsulosina debido a que el IFIS puede llevar al incremento de las complicaciones de procedimiento durante la operación, se debe informar el uso actual o pasado de bloqueadores alfa al oftalmólogo previa la realización de la cirugía.

Cáncer de próstata

El carcinoma de la próstata causa muchos de los síntomas asociados con la HPB y los dos trastornos frecuentemente coexisten. Por lo tanto, se debe descartar el carcinoma de próstata antes de iniciar el tratamiento con Doxazosina para el tratamiento de la HBP.

Priapismo

Las erecciones prolongadas y priapismo se han reportado con bloqueadores alfa-1, incluyendo doxazosina en la experiencia post-comercialización. En el caso de una erección que persiste más de 4 horas, el paciente debe buscar asistencia

médica inmediata. Si el priapismo no se trata inmediatamente, podría dañar el tejido del pene y puede resultar en pérdida permanente de la firmeza.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta justificación satisfactoria frente al requerimiento emitido en el Acta No. 09 de 2017, numeral 3.14.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia como se encuentran a continuación y no como se describen en el Acta mencionada:

Información para prescribir basada en CDS versión 10.0 de Julio 14 de 2016

Contraindicaciones:

La doxazosina GITS está contraindicada en pacientes con una hipersensibilidad conocida a quinazolininas (p. ej: prazosina, terazosina, doxazosina) o a cualquier otro ingrediente inerte.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Comienzo de terapia

Debido a las propiedades alfa-bloqueantes de doxazosina, los pacientes pueden experimentar hipotensión postural evidenciada por mareos y debilidad o raramente pérdida de conciencia (síncope), especialmente al comienzo de terapia.

Uso en pacientes con trastornos cardíacos agudos

Uso con precaución cuando se administra doxazosina a pacientes con los siguientes trastornos cardíacos:

- Edema pulmonar debido a estenosis mitral o aórtica.
- Insuficiencia cardíaca con alto gasto cardíaco.
- Fallo cardíaco ventricular derecho debido a embolia pulmonar o efusión pericárdica.
- Fallo cardíaco ventricular izquierdo con presión de llenado baja.

Uso con Inhibidores Fosfodiesterasa de tipo 5

La administración concomitante de doxazosina con un inhibidor Fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE-5) (p.ej.: sildenafil, tadalafilo y vardenafilo)

debe hacerse con precaución ya que ambos fármacos tienen efectos vasodilatadores y pueden producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. Para reducir el riesgo de hipotensión ortostática se recomienda iniciar el tratamiento con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa sólo si el paciente está hemodinámicamente estable con la terapia con alfabloqueadores.

Además, se recomienda iniciar el tratamiento con el inhibidor de la 5-fosfodiesterasa con

la dosis más baja posible y observar en un intervalo de 6 horas desde la toma de doxazosina. No se han llevado a cabo estudios con formulaciones de doxazosina de liberación prolongada.

Función hepática alterada

la doxazosina debe administrarse con precaución a pacientes con evidencia de función hepática deteriorada. No se recomienda el uso en paciente con insuficiencia hepática grave debido a que no hay experiencia clínica con estos pacientes.

Trastornos Gastrointestinales

Los tiempos de retención Gastrointestinales (GI) notablemente reducidos de doxazosina GITS puede influenciar el perfil farmacocinético y por lo tanto la eficacia clínica del fármaco. Como con cualquier otro material no-deformable, se debe tener precaución cuando se administra doxazosina GITS en pacientes con estrechamiento GI severo pre-existente (patológico o iatrógeno).

Ha habido reportes raros de síntomas obstructivos en pacientes con restricciones conocidas asociadas con la ingestión de otro fármaco en esta formulación de liberación sostenida no deformable.

Uso en pacientes sometidos a cirugía de cataratas

El síndrome de iris flexible intraoperativo (IFIS, una variante del síndrome de pupila pequeña) ha sido observado durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes o en los previamente tratados con tamsulosina debido a que el IFIS puede llevar al incremento de las complicaciones de procedimiento durante la operación, se debe informar el uso actual o pasado de bloqueadores alfa al oftalmólogo previa la realización de la cirugía.

Cáncer de próstata

El carcinoma de la próstata causa muchos de los síntomas asociados con la HPB y los dos trastornos frecuentemente coexisten. Por lo tanto, se debe descartar el carcinoma de próstata antes de iniciar el tratamiento con Doxazosina para el tratamiento de la HBP.

Priapismo

Las erecciones prolongadas y priapismo se han reportado con bloqueadores alfa-1, incluyendo doxazosina en la experiencia post-comercialización. En el caso de una erección que persiste más de 4 horas, el paciente debe buscar asistencia médica inmediata. Si el priapismo no se trata inmediatamente, podría dañar el tejido del pene y puede resultar en pérdida permanente de la firmeza.

3.1.14.2 CARDURAN® TABLETAS 2mg CARDURAN® TABLETAS 4mg

Expediente : 227360/ 227361
Radicado : 2017001496/2017001497/2017144803/2017144805
Fecha : 05/10/2017
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:

- Cada tableta contiene 2.43 mg de doxazosina mesilato equivalente a 2.0 mg de doxazosina
- Cada tableta contiene 4.0 mg de doxazosina mesilato equivalente a doxazosina

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Agente alternativo en el tratamiento de la hipertensión arterial, hiperplasia prostática benigna.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las quinazolininas, niños menores de doce años de edad, embarazo y lactancia. Al inicio de la terapia puede verse disminuida la capacidad para operar maquinaria o conducir vehículos. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia hepática.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017008416 del 04 de Julio de 2017

emitido del Acta No. 09 de 2017 numeral 3.14.2., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

-Información para prescribir basada en CDS versión 9.0 de Julio 14 de 2016

Contraindicaciones

La doxazosina está contraindicada en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a las quinazolininas (p. ej.: prazosina, terazosina, doxazosina) o a alguno de los ingredientes inertes.

-Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para el Uso

Comienzo de terapia

Debido a las propiedades alfa-bloqueantes de doxazosina, los pacientes pueden experimentar hipotensión postural evidenciada por mareos y debilidad o raramente pérdida de conciencia (síncope), especialmente al comienzo de terapia.

Uso en pacientes con trastornos cardíacos agudos

Uso con precaución cuando se administra doxazosina a pacientes con los siguientes trastornos cardíacos:

- Edema pulmonar debido a estenosis mitral o aórtica.
- Insuficiencia cardíaca con alto gasto cardíaco.
- Fallo cardíaco ventricular derecho debido a embolia pulmonar o efusión pericárdica.
- Fallo cardíaco ventricular izquierdo con presión de llenado baja.

Uso con Inhibidores de la Fosfodiesterasa-tipo 5

La administración concomitante de la doxazosina con un inhibidor de la Fosfodiesterasa tipo 5, (p. ej.: sildenafil, tadalafil y vardenafil) debe hacerse con precaución ya que ambos fármacos tienen efectos vasodilatadores y pueden producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. Para reducir el riesgo de hipotensión ortostática se recomienda iniciar el tratamiento con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa sólo si el paciente está hemodinámicamente estable con la terapia con alfa-bloqueadores. Además, se recomienda iniciar el tratamiento con el inhibidor de la 5-fosfodiesterasa con la dosis más baja posible y observar en un

intervalo de 6 horas desde la toma de doxazosina. No se han llevado a cabo estudios con formulaciones de doxazosina de liberación prolongada.

Función Hepática alterada

La doxazosina debe administrarse con precaución a pacientes con evidencia de deterioro de la función hepática. No se recomienda el uso en paciente con insuficiencia hepática grave debido a que no hay experiencia clínica con estos pacientes.

Uso en pacientes sometidos a cirugía de cataratas

El síndrome de iris flexible intraoperativo (IFIS, una variante del síndrome de pupila pequeña) ha sido observado durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes o en los previamente tratados con tamsulosina debido a que el IFIS puede llevar al incremento de las complicaciones de procedimiento durante la operación, se debe informar el uso actual o pasado de bloqueadores alfa al oftalmólogo previa la realización de la cirugía.

Cáncer de próstata

El carcinoma de la próstata causa muchos de los síntomas asociados con la HPB y los dos trastornos frecuentemente coexisten. Por lo tanto, se debe descartar el carcinoma de próstata antes de iniciar el tratamiento con Doxazosina para el tratamiento de la HBP.

Priapismo

Erecciones prolongadas y priapismo se han reportado con bloqueadores alfa1, incluyendo doxazosina en la experiencia post-comercialización. En el caso de una erección que persista más de 4 horas, el paciente deberá buscar ayuda médica de inmediato. Si el priapismo no se trata inmediatamente, podría dar lugar a daños en los tejidos del pene y pérdida permanente de la potencia.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta justificación satisfactoria frente al requerimiento emitido en el Acta

No. 09 de 2017, numeral 3.14.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia como se encuentran a continuación y no como se describen en el Acta mencionada:

-Información para prescribir basada en CDS versión 9.0 de Julio 14 de 2016

Contraindicaciones

La doxazosina está contraindicada en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a las quinazolininas (p. ej.: prazosina, terazosina, doxazosina) o a alguno de los ingredientes inertes.

-Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para el Uso

Comienzo de terapia

Debido a las propiedades alfa-bloqueantes de doxazosina, los pacientes pueden experimentar hipotensión postural evidenciada por mareos y debilidad o raramente pérdida de conciencia (síncope), especialmente al comienzo de terapia.

Uso en pacientes con trastornos cardíacos agudos

Uso con precaución cuando se administra doxazosina a pacientes con los siguientes trastornos cardíacos:

- Edema pulmonar debido a estenosis mitral o aórtica.
- Insuficiencia cardíaca con alto gasto cardíaco.
- Fallo cardíaco ventricular derecho debido a embolia pulmonar o efusión
- pericárdica.
- Fallo cardíaco ventricular izquierdo con presión de llenado baja.

Uso con Inhibidores de la Fosfodiesterasa-tipo 5

La administración concomitante de la doxazosina con un inhibidor de la Fosfodiesterasa tipo 5, (p. ej.: sildenafil, tadalafilo y vardenafilo) debe hacerse con precaución ya que ambos fármacos tienen efectos vasodilatadores y pueden producir hipotensión sintomática en algunos pacientes. Para reducir el riesgo de hipotensión ortostática se recomienda

iniciar el tratamiento con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa sólo si el paciente está hemodinámicamente estable con la terapia con alfa-bloqueadores. Además, se recomienda iniciar el tratamiento con el inhibidor de la 5-fosfodiesterasa con la dosis más baja posible y observar en un intervalo de 6 horas desde la toma de doxazosina. No se han llevado a cabo estudios con formulaciones de doxazosina de liberación prolongada.

Función Hepática alterada

La doxazosina debe administrarse con precaución a pacientes con evidencia de deterioro de la función hepática. No se recomienda el uso en paciente con insuficiencia hepática grave debido a que no hay experiencia clínica con estos pacientes.

Uso en pacientes sometidos a cirugía de cataratas

El síndrome de iris flexible intraoperativo (IFIS, una variante del síndrome de pupila pequeña) ha sido observado durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes o en los previamente tratados con tamsulosina debido a que el IFIS puede llevar al incremento de las complicaciones de procedimiento durante la operación, se debe informar el uso actual o pasado de bloqueadores alfa al oftalmólogo previa la realización de la cirugía.

Cáncer de próstata

El carcinoma de la próstata causa muchos de los síntomas asociados con la HPB y los dos trastornos frecuentemente coexisten. Por lo tanto, se debe descartar el carcinoma de próstata antes de iniciar el tratamiento con Doxazosina para el tratamiento de la HBP.

Priapismo

Erecciones prolongadas y priapismo se han reportado con bloqueadores alfa₁, incluyendo doxazosina en la experiencia post-comercialización. En el caso de una erección que persista más de 4 horas, el paciente deberá buscar ayuda médica de inmediato. Si el priapismo no se trata inmediatamente, podría dar lugar a daños en los tejidos del pene y pérdida permanente de la potencia.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia

observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

**3.1.14.3 SIVEXTRO® COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg
SIVEXTRO® POLVO LIOFILIZADO ESTERIL PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 200 mg**

Expediente : 20073338 / 20088491
Radicado : 2017017274 / 2017017266 / 2017144502 / 2017143922
Fecha : 04/10/2017
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

- Cada comprimido recubierto contiene fosfato de Tedizolid 200 mg
- Cada vial contiene 210 mg fosfato de Tedizolid de polvo para reconstituir a 4 mL de solución inyectable

Forma Farmacéutica: Comprimido recubierto / Polvo para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones: Alternativo en Infecciones Bacterianas Agudas complicadas de la piel y tejidos blandos causadas por cepas susceptibles de los siguientes microorganismos grampositivos: Staphylococcus aureus (que incluyen cepas resistentes a la meticilina [MRSA] y susceptibles a la meticilina [MSSA], y casos con bacteriemia concurrente), Grupo de Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus lugdunensis, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Streptococcus anginosus (que incluye Streptococcus anginosus, Streptococcus intermedius y Streptococcus constellatus), y Enterococcus faecalis.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad

Precauciones y advertencias: Diarrea Relacionada con Clostridium difficile. Se informó sobre diarrea relacionada con Clostridium difficile (DRCD) para casi todos los agentes antibacterianos sistémicos incluyendo Sivextro®. La DRCD podría presentar una variación de diarrea leve a colitis mortal. El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y podría provocar el exceso de crecimiento de C. difficile.

C. difficile produce toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de la DRCD. Las cepas de C. difficile productoras de hipertoxina causan un aumento en la morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser resistentes al tratamiento antimicrobiano y podrían requerir colectomía. La DRCD debe considerarse en todos los pacientes que presentan diarrea intensa después del uso de antibióticos.

Es necesario un historial médico meticuloso, puesto que se informó que la DRCD se presenta durante los dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Si existe sospecha o se confirma la presencia de DRCD, deben suspenderse los antibacterianos no dirigidos contra C. difficile si es posible. La administración adecuada de líquidos y electrolitos, el aporte complementario de proteínas, el tratamiento antibiótico de C. difficile, así como la evaluación quirúrgica deben establecerse según las indicaciones clínicas.

Desarrollo de las Bacterias Resistentes al Fármaco:

Es poco probable que la prescripción de Sivextro® en ausencia de una infección bacteriana comprobada o con fuerte sospecha de la misma proporcione beneficios al paciente; además aumenta el riesgo de desarrollar bacterias resistentes al fármaco.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017008576 del 11 de Julio de 2017, emitido con base en el concepto del Acta No. 11 de 2017 numeral 3.13.6., con el fin de conceptuar sobre el inserto e Información Para Prescribir versión 4 / 28-Oct-2016.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 11 de 2017, numeral 3.13.6., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el inserto y la información para prescribir. Adicionalmente, la Sala recuerda que existe un procedimiento para la solicitud de modificación de indicaciones.

3.1.14.4 VALIXA® POLVO PARA SOLUCION ORAL 50 mg /ml VALIXA® TABLETAS LACADAS 450 mg

Expediente : 19996372 / 19927730

Radicado : 2016182496 / 2016182497 / 2017145686 / 2017145683

Fecha : 06/10/2017
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

- Cada 12g de polvo para reconstituir en 100mL contiene 5g de Clorhidrato de Valganciclovir, equivalente a 5.51g de Valganciclovir
- Cada Tableta Recubierta contiene 450mg de Clorhidrato de Valganciclovir, equivalente a 496.3mg de Valganciclovir

Forma Farmacéutica: Polvo para reconstituir a Solución Oral / Tableta Recubierta

Indicaciones:

- Tratamiento de la retinitis por citomegalovirus (retinitis por CMV) en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).
- Trasplante de órganos sólidos.
- Valixa® está indicado para la prevención de la infección citomegalovírica (infección/enfermedad por CMV) en pacientes adultos y pediátricos con riesgo sometidos a trasplantes de órganos sólidos (tos).

Contraindicaciones:

Contraindicado a pacientes alérgicos al valganciclovir, el ganciclovir o cualquier otro componente del producto. Puede producirse una reacción cruzada de hipersensibilidad entre el aciclovir y valaciclovir. Debe considerarse potencialmente teratogénico y cancerígeno. Es probable que inhiba transitoria o permanentemente la espermatogénesis. Se han descrito leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, depresión medular y anemia aplásica en los pacientes tratados con el fármaco. Se contraindica en embarazo, lactancia y en niños menores.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017009159 del 28 de Julio de 2017, emitido con base en el concepto del Acta No. 11 de 2017 numeral 3.13.7., con el fin de continuar con la aprobación del inserto e Información Para Prescribir Versión CDS 8.0 Septiembre 2016.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presentó argumentación satisfactoria frente al requerimiento emitido en el Acta No. 11 de 2017, numeral 3.13.7., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto e Información Para Prescribir Versión CDS 8.0 Septiembre 2016.

3.1.14.5 DAKTARIN® GEL ORAL

Expediente : 40227
Radicado : 2017028441/ 2017146518
Fecha : 10/10/2017
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada 100 g contiene 2 g de miconazol

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Antimicótico de uso sistémico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017008574 del 11 de Julio de 2017, conceptuado en el Acta No. 11 de 2017 numeral 3.14.10., con el fin de continuar con la aprobación de la información para prescribir versión Noviembre 23 de 2016, para el producto de la referencia.

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

3.1.14.6. STILNOX® CR 6.25 mg STILNOX® CR 12.5 mg STILNOX® Tabletas 10 mg

Expediente : 19983381 / 52015 / 19983380
Radicado : 2016144426 / 2016144432 / 2016144430 / 2017149633 /
2017060181 / 2017065154
Fecha : 13/10/2017
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

1. Stilnox® CR 6.25 mg: Cada tableta de liberación prolongada contiene:
Capa 1: Zolpidem Tartrato 3,0 mg
Capa 2: Zolpidem Tartrato 3,25 mg.

Total 6,25 mg de Zolpidem Tartrato

2. Stilnox® CR 12.5 mg: Cada tableta de liberación prolongada contiene:
Capa 1: Zolpidem Tartrato 6,0 mg
Capa 2: Zolpidem Tartrato 6,5 mg.
Total 12,5 mg de Zolpidem Tartrato
3. Stilnox® Tabletas 10 mg: Cada tableta cubierta con película contiene:
Zolpidem Tartrato 10,00 mg

Forma Farmacéutica: Tableta de liberación prolongada, Tableta cubierta con película.

Indicaciones: Hipnótico

Contraindicaciones: Menores de 15 años. Embarazo, lactancia, uso simultáneo con alcohol y otros depresores, miastenia gravis. Puede disminuir la habilidad para manejar vehículos, la dosis para ancianos debe ser menor que para adultos. El tratamiento va de dos a cinco días para insomnio ocasional y de dos a tres semanas para insomnio pasajero. El insomnio crónico debe ser decidido únicamente por el especialista.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los Autos No. 2017005105 del 17 de abril de 2017, 2017002860 del 01 de Marzo de 2017 y 2017010606 del 11 de septiembre de 2017, concepto emitido con base en el Acta No. 29 de 2016 numeral 3.4.12., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de precauciones
- Información Prescriptiva Stilnox®- Zolpidem CCDS V12 LRC 11 Agosto 2.016. Revisión Octubre 2.016

Nuevas precauciones:

Precauciones

La causa del insomnio debe identificarse siempre que sea posible y los factores subyacentes deben tratarse antes de prescribir un hipnótico. La no resolución del insomnio luego de un tratamiento de 7– 14 días, puede ser

indicativa de la presencia de un trastorno psiquiátrico o físico primario y el paciente debe ser cuidadosamente re-evaluado a intervalos regulares.

- **Pacientes Pediátricos:**
No se han establecido la seguridad y la eficacia del zolpidem en pacientes menores de 18 años de edad. En un estudio de 8 semanas de duración en pacientes pediátricos (con edades de 6-17 años) con insomnio asociado a trastorno de déficit de atención e hiperactividad (ADHD), los trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso central comprendieron los eventos adversos que con más frecuencia surgieron en relación con el tratamiento con zolpidem frente a placebo, e incluyeron mareo (23,5% vs. 1,5%), cefalea (12,5% vs. 9,2%), y alucinaciones (7,4% vs. 0%).
- **Ancianos:**
Ver recomendaciones de dosificación
- **Trastornos psicóticos:**
No se recomiendan los hipnóticos, como Zolpidem, en el tratamiento primario de los trastornos psicóticos.
- **Amnesia:**
Los agentes hipnóticos/sedantes como Zolpidem pueden inducir amnesia anterógrada. Esta condición ocurre con mayor frecuencia varias horas después de haber ingerido el producto y, por lo tanto, para reducir el riesgo debe asegurarse que el paciente pueda tener un sueño ininterrumpido de 7-8 horas.
- **Suicidio y Depresión:**
Varios estudios epidemiológicos muestran una incrementada incidencia de suicidio e intento de suicidio en pacientes con o sin depresión, tratados con benzodiacepinas y otros hipnóticos, incluyendo zolpidem. Una relación causal no ha sido establecida.
Como otros medicamentos sedantes o hipnóticos, Zolpidem debe administrarse con precaución en pacientes que presentan síntomas de depresión. Pueden estar presente tendencias suicidas, por lo tanto, debe administrarse a estos pacientes la menor cantidad de Zolpidem que sea conveniente, para evitar la posibilidad de sobredosis intencional por parte del paciente. Durante el uso de Zolpidem, puede desenmascarse una depresión preexistente. Como el insomnio puede ser un síntoma de depresión, el paciente debe ser reevaluado si persiste el insomnio.
La información general relacionada con los efectos observados luego de la administración de agentes hipnóticos que debe tomarse en cuenta por el médico prescriptor, se describe abajo.

- Otras reacciones psiquiátricas y “paradójicas”:
Otras reacciones psiquiátricas y “paradójicas” como inquietud, exacerbación del insomnio, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ira, pesadillas, alucinaciones, comportamiento inapropiado y otros efectos adversos del comportamiento, se sabe, pueden presentarse con el uso de compuestos sedantes / hipnóticos como Zolpidem. Si esto ocurriera, el uso de Zolpidem debe ser discontinuado. Es más probable que dichas reacciones ocurran en ancianos.
- Sonambulismo y comportamientos asociados:
Caminar dormido y otros comportamientos asociados tales como “conducir dormido”, preparar y consumir alimentos, realizar llamadas telefónicas o tener relaciones sexuales, con amnesia para el evento, han sido reportados en pacientes que han tomado Zolpidem y no se encontraban totalmente despiertos. El uso de alcohol y otros depresores del SNC con Zolpidem, parece incrementar el riesgo de tales comportamientos, así como también el uso de Zolpidem a dosis que exceden la dosis máxima recomendada. La discontinuación de Zolpidem debe ser fuertemente considerada para pacientes que reportan tales comportamientos (por ejemplo conducir dormido), debido al riesgo para el paciente y otros.
Deterioro Psicomotor:
El riesgo de deterioro psicomotor, incluye deterioro de la capacidad para conducir y es incrementado si se administra Zolpidem dentro de las 7-8 horas antes del inicio de actividades que requieran atención mental o si se administran dosis mayores a las recomendadas o, si se co-administra con otro depresor del sistema nervioso central, alcohol o con medicamentos que incrementen los niveles sanguíneos del Zolpidem.
- Tolerancia:
Cierta pérdida de eficacia de los efectos hipnóticos de los compuestos sedantes/hipnóticos como Zolpidem puede desarrollarse luego de su uso repetido durante unas pocas semanas.
- Dependencia:
El uso de compuestos sedantes/hipnóticos, como Zolpidem, puede conducir al desarrollo de dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento; es también mayor en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos y/o de abuso de alcohol o drogas. Estos pacientes deben someterse a una cuidadosa vigilancia cuando reciben hipnóticos.

Una vez se ha desarrollado dependencia física, la terminación abrupta del tratamiento puede acompañarse de síntomas de abstinencia. Estos pueden consistir de cefaleas o dolor muscular, ansiedad extrema y tensión, inquietud, confusión e irritabilidad. En casos severos, pueden presentarse los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones o convulsiones epilépticas.

- **Insomnio de rebote**

Tras la suspensión del tratamiento hipnótico, puede presentarse un síndrome transitorio en el que los síntomas que condujeron al tratamiento con sedantes/hipnóticos pueden recurrir en forma aumentada. Puede acompañarse de otras reacciones, incluyendo cambios de humor, ansiedad e inquietud. Es importante que el paciente esté advertido de la posibilidad de fenómenos de rebote, a fin de minimizar la ansiedad relacionada con tales síntomas, los cuales podrían presentarse al discontinuar la medicación.

En el caso de los agentes sedativos/hipnóticos de corta duración de acción, los fenómenos de abstinencia pueden manifestarse dentro del intervalo de las dosis.

- **Heridas severas:**

Debido a sus propiedades farmacológicas, zolpidem puede causar somnolencia y disminución en el nivel de conciencia, la cual puede llevar a caídas y por consiguiente a heridas severas.

- **Pacientes con Síndrome de Prolongación de QT:**

Un estudio cardíaco electrofisiológico, in vitro, mostró que en condiciones experimentales usando concentraciones muy altas y células madre pluripotenciales, zolpidem puede reducir las corrientes de potasio relacionadas hERG. La potencial consecuencia en pacientes con síndrome congénito de prolongación de QT es desconocida. Como medida de precaución, la relación riesgo/beneficio del tratamiento de zolpidem en pacientes con síndrome congénito conocido de prolongación de QT debe ser considerado cuidadosamente

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 29 de 2016 numeral 3.4.12., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de precauciones**
- **Información Prescriptiva Stilnox®- Zolpidem CCDS V12 LRC 11 Agosto 2.016. Revisión Octubre 2.016**

Nuevas precauciones:

Precauciones

La causa del insomnio debe identificarse siempre que sea posible y los factores subyacentes deben tratarse antes de prescribir un hipnótico. La no resolución del insomnio luego de un tratamiento de 7– 14 días, puede ser indicativa de la presencia de un trastorno psiquiátrico o físico primario y el paciente debe ser cuidadosamente re-evaluado a intervalos regulares.

- **Pacientes Pediátricos:**

No se han establecido la seguridad y la eficacia del zolpidem en pacientes menores de 18 años de edad. En un estudio de 8 semanas de duración en pacientes pediátricos (con edades de 6-17 años) con insomnio asociado a trastorno de déficit de atención e hiperactividad (ADHD), los trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso central comprendieron los eventos adversos que con más frecuencia surgieron en relación con el tratamiento con zolpidem frente a placebo, e incluyeron mareo (23,5% vs. 1,5%), cefalea (12,5% vs. 9,2%), y alucinaciones (7,4% vs. 0%).

- **Ancianos:**

Ver recomendaciones de dosificación

- **Trastornos psicóticos:**

No se recomiendan los hipnóticos, como Zolpidem, en el tratamiento primario de los trastornos psicóticos.

- **Amnesia:**

Los agentes hipnóticos/sedantes como Zolpidem pueden inducir amnesia anterógrada. Esta condición ocurre con mayor frecuencia varias horas después de haber ingerido el producto y, por lo tanto, para reducir el riesgo debe asegurarse que el paciente pueda tener un sueño ininterrumpido de 7-8 horas.

- **Suicidio y Depresión:**

Varios estudios epidemiológicos muestran una incrementada incidencia de suicidio e intento de suicidio en pacientes con o sin depresión, tratados con benzodiazepinas y otros hipnóticos, incluyendo zolpidem. Una relación causal no ha sido establecida.

Como otros medicamentos sedantes o hipnóticos, Zolpidem debe administrarse con precaución en pacientes que presentan síntomas de depresión. Pueden estar presente tendencias suicidas, por lo tanto, debe administrarse a estos pacientes la menor cantidad de Zolpidem que sea conveniente, para evitar la posibilidad de sobredosis intencional por parte del paciente. Durante el uso de Zolpidem, puede desenmascarse una depresión preexistente. Como el insomnio puede ser un síntoma de depresión, el paciente debe ser reevaluado si persiste el insomnio.

La información general relacionada con los efectos observados luego de la administración de agentes hipnóticos que debe tomarse en cuenta por el médico prescriptor, se describe abajo.

- **Otras reacciones psiquiátricas y “paradójicas”:**

Otras reacciones psiquiátricas y “paradójicas” como inquietud, exacerbación del insomnio, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ira, pesadillas, alucinaciones, comportamiento inapropiado y otros efectos adversos del comportamiento, se sabe, pueden presentarse con el uso de compuestos sedantes / hipnóticos como Zolpidem. Si esto ocurriera, el uso de Zolpidem debe ser discontinuado. Es más probable que dichas reacciones ocurran en ancianos.

- **Sonambulismo y comportamientos asociados:**

Caminar dormido y otros comportamientos asociados tales como “conducir dormido”, preparar y consumir alimentos, realizar llamadas telefónicas o tener relaciones sexuales, con amnesia para el evento, han sido reportados en pacientes que han tomado Zolpidem y no se encontraban totalmente despiertos. El uso de alcohol y otros depresores del SNC con Zolpidem, parece incrementar el riesgo de tales comportamientos, así como también el uso de Zolpidem a dosis que exceden la dosis máxima recomendada.

La discontinuación de Zolpidem debe ser fuertemente considerada para pacientes que reportan tales comportamientos (por ejemplo conducir dormido), debido al riesgo para el paciente y otros.

Deterioro Psicomotor:

El riesgo de deterioro psicomotor, incluye deterioro de la capacidad para conducir y es incrementado si se administra Zolpidem dentro de las 7-8 horas antes del inicio de actividades que requieran atención mental o si se administran dosis mayores a las recomendadas o, si se

co-administra con otro depresor del sistema nervioso central, alcohol o con medicamentos que incrementen los niveles sanguíneos del Zolpidem.

- **Tolerancia:**

Cierta pérdida de eficacia de los efectos hipnóticos de los compuestos sedantes/hipnóticos como Zolpidem puede desarrollarse luego de su uso repetido durante unas pocas semanas.

- **Dependencia:**

El uso de compuestos sedantes/hipnóticos, como Zolpidem, puede conducir al desarrollo de dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento; es también mayor en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos y/o de abuso de alcohol o drogas. Estos pacientes deben someterse a una cuidadosa vigilancia cuando reciben hipnóticos.

Una vez se ha desarrollado dependencia física, la terminación abrupta del tratamiento puede acompañarse de síntomas de abstinencia. Estos pueden consistir de cefaleas o dolor muscular, ansiedad extrema y tensión, inquietud, confusión e irritabilidad. En casos severos, pueden presentarse los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones o convulsiones epilépticas.

- **Insomnio de rebote**

Tras la suspensión del tratamiento hipnótico, puede presentarse un síndrome transitorio en el que los síntomas que condujeron al tratamiento con sedantes/hipnóticos pueden recurrir en forma aumentada. Puede acompañarse de otras reacciones, incluyendo cambios de humor, ansiedad e inquietud. Es importante que el paciente esté advertido de la posibilidad de fenómenos de rebote, a fin de minimizar la ansiedad relacionada con tales síntomas, los cuales podrían presentarse al discontinuar la medicación.

En el caso de los agentes sedativos/hipnóticos de corta duración de acción, los fenómenos de abstinencia pueden manifestarse dentro del intervalo de las dosis.

- **Heridas severas:**
Debido a sus propiedades farmacológicas, zolpidem puede causar somnolencia y disminución en el nivel de conciencia, la cual puede llevar a caídas y por consiguiente a heridas severas.
- **Pacientes con Síndrome de Prolongación de QT:**

Un estudio cardiaco electrofisiológico, in vitro, mostró que en condiciones experimentales usando concentraciones muy altas y células madre pluripotenciales, zolpidem puede reducir las corrientes de potasio relacionadas hERG. La potencial consecuencia en pacientes con síndrome congénito de prolongación de QT es desconocida. Como medida de precaución, la relación riesgo/beneficio del tratamiento de zolpidem en pacientes con síndrome congénito conocido de prolongación de QT debe ser considerado cuidadosamente

**3.1.14.7. OLMETECANLO 20mg/5mg
OLMETECANLO 40mg/5mg
OLMETECANLO 40mg/10mg**

Expediente : 20022570 / 20022571 / 20022567
Radicado : 2016155168 / 2017097148 / 2016155173 / 2017098009 /
2016155181 / 2017098012
Fecha : 11/07/2017
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada Tableta recubierta contiene 20 mg de Olmesartan Medoxomil, Amlodipino Besilato equivalente a 5 mg de amlodipino base

Cada Tableta recubierta contiene 40 mg de Olmesartan Medoxomil, Amlodipino Besilato equivalente a 5 mg de amlodipino base

Cada Tableta recubierta contiene 40 mg de Olmesartan Medoxomil, Amlodipino Besilato equivalente a 10 mg de amlodipino base

Forma Farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Tratamiento de hipertensión solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos.

Tratamiento inicial en los pacientes que tienen probabilidades de necesitar varios agentes antihipertensivos para lograr sus objetivos de la presión arterial

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a los principios activos, dihidropiridina o cualquier otro componente del producto. Embarazo, lactancia y niños menores de 18 años. No co- administrar aliskireno con olmetecanlo en pacientes con diabetes y/o pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (TFG = 60 ml/min).

advertencias y precauciones:

Puede presentarse hipotensión sintomática en pacientes con hipovolemia o reducción drástica de sodio. Precaución en condiciones con estimulación del sistema renina- angiotensina- aldosterona, hipertensión renovascular, insuficiencia renal, trasplante de riñón, insuficiencia hepática, enfermedad coronaria obstructiva severa. No se recomienda terapia de combinación con medicamentos que actúen sobre el SRA, particularmente en nefropatía diabética, en caso de ser necesario hacer seguimiento de la función renal, electrolitos séricos y tensión arterial.

Solicitud:

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los Autos No. 2017004509, 2017004559, 2017004897, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

1. Modificación de precauciones y advertencias.
2. Información para prescribir basada en CDS versión 8.0 de Mayo 2016

Nuevas precauciones y advertencias:

Puede presentarse hipotensión sintomática en pacientes con hipovolemia o reducción drástica de sodio. Puede provocar hiperpotasemia. Vigilar periódicamente niveles séricos de electrolitos. Precaución en condiciones con estimulación del sistema renina- angiotensina- aldosterona, hipertensión renovascular, insuficiencia hepática, enfermedad coronaria obstructiva severa. No existe experiencia sobre la administración en pacientes con trasplante de riñón reciente o con insuficiencia renal en etapa terminal. No se recomienda terapia de combinación con medicamentos que actúen sobre el SRA, particularmente en nefropatía diabética, en caso de ser necesario hacer seguimiento de la función renal, electrolitos séricos y tensión arterial.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado argumento satisfactoriamente los requerido mediante los Autos No. 2017004509, 2017004559, 2017004897, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido mediante 02 de 2017, numeral 3.4.14 y por tanto recomienda aprobar:

**Modificación de precauciones y advertencias.
Información para prescribir basada en CDS versión 8.0 de Mayo**

Nuevas precauciones y advertencias:

Puede presentarse hipotensión sintomática en pacientes con hipovolemia o reducción drástica de sodio. Puede provocar hiperpotasemia. Vigilar periódicamente niveles séricos de electrolitos. Precaución en condiciones con estimulación del sistema renina- angiotensina- aldosterona, hipertensión renovascular, insuficiencia renal, trasplante de riñón, insuficiencia hepática, enfermedad coronaria obstructiva severa. No se recomienda terapia de combinación con medicamentos que actúen sobre el SRA, particularmente en nefropatía diabética, en caso de ser necesario hacer seguimiento de la función renal, electrolitos séricos y tensión arterial.

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. BACTERION PIOJOS OUT SOLUCIÓN

Radicado : 2017150830
Fecha : 18/10/2017
Interesado : RECAMIER

Composición del producto: Cyclotetrasiloxane/Cyclopentasiloxane/Dimethiconol; Mineral Oil; Dimethicona; Fragrance.

Solicitud:

El Grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Moleculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos de la comisión revisora conceptuar acerca de si el producto requiere o no de registro sanitario, teniendo en cuenta la indicación que se le da "remoción mecánica de piojos y liendres, el concepto de la sala de dispositivos en acta 1 de 2017 y el concepto del grupo de medicamentos que se anexan en el correo que se envía a la Sala.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que si bien el producto de la referencia contiene ingredientes o excipientes tanto de productos médicos como de cosméticos, dada la indicación médica: pediculosis, la cual requiere eventualmente valoración y seguimiento médico la sala conceptúa que debe considerarse como medicamento.

Adicionalmente, la Sala informa que el principio activo dimeticona al 4% en locion se encuentra en la Norma Farmacológica 13.1.4.0.N10.

3.3.2. OMNISCAN INYECTABLE

Radicado : 17131215 / 17133473
Fecha : 07/12/2017 – 14/12/2017
Interesado : GE Healthcare Colombia S.A.S.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora pronunciamiento realizado por la comisión europea, relacionando a las decisiones a ser ejecutadas por los estados miembros en base a las conclusiones científicas del PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) de la agencia europea de medicamentos y el dictamen formulado por el CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) en referencia a la revisión de la seguridad de los agentes de contraste para uso humano que contienen gadolinio y una o varias de las sustancias activas ácido gadobenico, ácido ganopentenico, ácido gadoterico, ácido gadoxetico, gadobrutol, gadodiamida, gadoteidol, gadoversetammida.

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

3.3.3. AGUA ESTÉRIL PARA LAVAR HERIDAS

Radicado : 20181003381
Fecha : 10/01/2018

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

1. ¿Por qué se suprimió el numeral 10.1.0.0.N20?
2. ¿En el listado actual de normas farmacológicas en que numeral quedo amparado el producto agua estéril para lavar heridas?
3. ¿Qué pasa con los diferentes registros sanitarios vigentes o en trámite de renovación del agua estéril para lavar heridas que fueron otorgados bajo la norma farmacológica 10.1.0.0.N20?
4. ¿Se puede usar las siguientes normas farmacológicas 10.1.0.0.N10 y 10.1.0.0.N20 en el mismo registro sanitario para el producto agua estéril con el fin de ampliar el listado referencias (pequeño y gran volumen) en el mismo registro sanitario?

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora responde cada uno de los interrogantes:

1. ¿Por qué se suprimió el numeral 10.1.0.0.N20?

Respuesta: La supresión obedece a un error tipográfico.

2. ¿En el listado actual de normas farmacológicas en que numeral quedo amparado el producto agua estéril para lavar heridas?

Respuesta: La norma farmacológica que ampara el agua estéril para lavar heridas es la 10.1.0.0.N20

3. ¿Qué pasa con los diferentes registros sanitarios vigentes o en trámite de renovación del agua estéril para lavar heridas que fueron otorgados bajo la norma farmacológica 10.1.0.0.N20?

Respuesta: Se puede tramitar la obtención o renovación del registro sanitario del agua estéril para lavar heridas acogiendo a la norma farmacológica 10.1.0.0.N20.

4. ¿Se puede usar las siguientes normas farmacológicas 10.1.0.0.N10 y 10.1.0.0.N20 en el mismo registro sanitario para el producto agua estéril con el fin de ampliar el listado referencias (pequeño y gran volumen) en el mismo registro sanitario?

Respuesta: La Sala aclara para el agua estéril:

Mantener lo conceptuado en la Norma Farmacológica 10.1.0.0.N10.

El agua estéril para lavar heridas, Norma Farmacológica 10.1.0.0.N20, puede contener un volumen de más de 1 L

La Sala considera que la descripción de la 10.1.0.0.N10 (Se acepta agua estéril para inyección) y de la 10.1.0.0.N20 (agua estéril para lavar heridas) son diferentes por tanto deben incluirse en la Norma Farmacológica según corresponda

3.3.4. PROXIGEL® GEL

Radicado : 20181006285
Expediente : 35873
Fecha : 15/01/2018
Interesado : Colmed Ltda.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la información relacionada en la renovación del registro sanitario ya que las indicaciones y contraindicaciones no se encuentran en actas de la Comisión Revisora:

Indicaciones:

Tratamiento sintomático del dolor secundario a traumatismos leves y moderados.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al piroxicam. Puede presentarse sensibilidad cruzada con otros antiinflamatorios no esteroideos; por tanto no debe administrarse a pacientes en quienes estos fármacos inducen síntomas de asma, rinitis, angioedema o urticaria.

Advertencia:

Si no se observa respuesta satisfactoria en una semana consultar a su médico. No se han establecido la seguridad del producto durante el embarazo y lactancia. Si se presenta irritación local se deberá discontinuar. No aplicar en los ojos, mucosas o lesiones abiertas de piel o cuando existen otras lesiones de piel que afectan el área de aplicación ni en niños menores de 12 años.

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

3.3.5. BUPIVACAINA HCL 4%

Radicado: 17137375
Fecha: 26/12/2017
Interesado: GPC Pharma Niche Hospital Pharmaceuticals

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión de Bupivacaina HCL 4%, en el listado de medicamentos vitales no disponibles, para los grupos de pacientes que padecen de dolor crónico severo, refractarios a la primera línea de tratamiento con morfina, ya que el medicamento de la referencia es la única alternativa para aliviar el sufrimiento, como ocurre con otros medicamentos para el dolor incluidos en el listado de MVND. Adjuntan carta de la presidencia de la Asociación Colombiana de Intervencionismo Analgésico y Neuromodulación ACIAN, que adjunta bibliografía sobre el manejo del dolor en el grupo de pacientes refractarios a opioides.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora (SEM) ha revisado la solicitud teniendo en cuenta la siguiente información:

1. La Normatividad relacionada con el listado de medicamentos vitales no disponibles se encuentra establecida por:

El Decreto 481/2004 que en su artículo 2 define el Medicamento vital no disponible como un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes

En el artículo 3 el decreto estipula la competencia para la determinación de medicamento vital no disponible: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima, con base en los criterios definidos en el presente decreto y en la información disponible en el Invima, establecerá y actualizará en forma permanente el listado de los medicamentos vitales no

disponibles. En todo caso los medicamentos vitales no disponibles que hagan parte del listado deberán estar incluidos en normas farmacológicas.

En su Artículo 4º se contemplan los criterios para determinar un medicamento como vital no disponible. Para determinar la condición de un medicamento vital no disponible, este deberá ajustarse a la definición de que trata el artículo 2º del presente decreto y cumplir con los siguientes criterios: a) Que no se encuentre en fase de investigación clínica; b) Que no se encuentre comercializado en el país o habiéndose comercializado las cantidades no sean suficientes para atender las necesidades; c) Que no cuente con sustitutos en el mercado

2. El medicamento Bupivacaina 4% no se encuentra incluido en las normas farmacológicas, entendidas estas como el conjunto de condiciones y restricciones que establece y actualiza la sala especializada de medicamentos de la Comisión Revisora del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA, “como requisito para considerar el uso terapéutico de un fármaco y de sus asociaciones permitidas en el país como seguro, eficaz y acorde con un balance riesgo/beneficio favorable en circunstancias de empleo racional”

3. El Proceso de la evaluación farmacológica que realiza la Sala especializada de medicamentos, SEM sobre la eficacia y seguridad del medicamento (estudios preclínicos, clínicos y plan de gestión de riesgos), comprende las siguientes características del producto:

- Eficacia
- Seguridad
- Dosificación
- Indicaciones
- Contraindicaciones, interacciones, y advertencias
- Relación beneficio-riesgo
- Toxicidad
- Farmacocinética
- Condiciones de comercialización
- Restricciones especiales

4. La presidencia de la Asociación Colombiana de Intervencionismo Analgésico y Neuromodulación ACIAN, presenta a la Bupivacaina HCL al 4% como única alternativa para un grupo de pacientes

Por lo anterior, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que no se cumplen los criterios del Decreto 481 de 2004 ya que la Bupivacaina al 4% no se encuentra en las Normas farmacológicas por lo tanto no recomienda incluir el medicamento solicitado en el Listado de Medicamentos vitales no disponibles. Sin embargo existe el mecanismo de solicitud por paciente como urgencia clínica.

3.3.6. VITAMINA C 100 mg/ mL

Expediente : 20109985
Radicado : 2016069701
Fecha : 25/05/2016
Interesado : Medyseh Ltda.

Composición: Ácido ascórbico 100,0 mg /1ml (ampolla por 20 ml)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Deficiencias de vitamina c profilaxis y tratamiento

Contraindicaciones y advertencias: Puede ocurrir oxalosis con la administración parenteral de dosis altas de vitamina c. Dosis elevadas de vitamina c pueden ser peligrosas en pacientes con hemocromatosis homocigótica o heterogénea, talasemia o anemia sideroblástica. La administración de altas dosis de vitamina c parenteral se ha asociado a daño renal severo así como a oxalosis metastásica con arritmias cardíacas.

Solicitud:

El Grupo de Registros sanitarios de Medicamentos de síntesis química, solicita a la Comisión revisora incluir en Normas farmacológicas la concentración de principio activo Ácido ascórbico 100mg/1 mL solución inyectable, para la indicación " Indicado en la prevención y tratamiento de escorbuto. Indicado en estados que requieren un incremento de la ingesta de vitamina C", tal y como fue aprobado mediante Acta 6 de 2003 numeral 2.7.1. Lo anterior por cuanto en Norma 20.0.0.0.N10 (2017) en donde se encuentra incluida la concentración del principio activo, fue clasificado dentro del grupo de "Toxicología" y no aplica para la indicación citada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que existe alta probabilidad de contaminación del producto (vial 20 mL) relacionada con el uso. Adicionalmente, el producto no presenta ninguna ventaja terapéutica sobre los productos disponibles en el mercado. No se encuentra evidencia científica clínica de la utilidad de esta concentración, cantidad y volumen a administrar del producto en la indicación propuesta.

3.3.7. ANESTÉSICOS LOCALES, GENERALES Y RELAJANTES

Radicado : 17079863
Fecha : 27/07/2017

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos conceptuar acerca de los medicamentos conceptuar acerca si se deben considerar medicamentos de estrecho margen terapéutico según su normatividad, ya que teóricamente dichos medicamentos los efectos adversos son frecuentes y algunos catastróficos (ejemplo compromiso cardiovascular como arritmias, hipotensión, hipertensión, compromiso respiratorio como depresión respiratoria, relajación muscular residual, reacciones anafilácticas y anafilactoides, paro cardíaco y muerte) con margen estrecho entre las dosis eficaz y la dosis toxica.

Lo anterior con el fin de obtener información sobre el listado de medicamentos de estrecho margen terapéutico los cuales deben tener estudio de bioequivalencia, según la última normatividad (Resolución 1124 de 2016) ya que solo aparecen:

- Antineoplásicos
- Antocoagulantes
- Antiarrítmicos
- Anticonvulsivantes
- Antiparkinsonianos
- Digitalicos
- Inmunosupresores
- Teofilina y sus sales
- Antirretrovirales

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recuerda al interesado que el listado a que hace referencia ya no está vigente, y en su defecto la nueva Resolución 1124 de 2016 contempla un listado de principios activos y

formas farmacéuticas para los que se debe exigir los estudios de bioequivalencia, el cual se actualiza periódicamente de acuerdo a las circunstancias que así lo requieran y a los criterios establecidos.

3.3.8 DOOXIUM 500 mg cápsulas

Expediente : 20106390
Radicado : 2016027814
Fecha : 04/03/2017
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios

Principio activo: Dobesilato cálcico monohidrato 500 mg cápsula dura

Solicitud:

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la comisión Revisora, conceptuar sobre el inserto versión 04-2015 y la información farmacológica allegada en la solicitud de registro del producto, dado que no se encuentra conceptuada en ningún acta pero figura en normas farmacológicas (7.8.0.0.N10 y 7.8.0.0.N30). La información propuesta por el usuario para ser aprobada es la siguiente:

Indicaciones: Microangiopatías, en particular la retinopatía diabética. Signos clínicos de insuficiencia venosa crónica en miembros inferiores.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de los excipientes. Úsese con precaución en pacientes con úlcera gastroduodenal.

Advertencias y Precauciones: En caso de insuficiencia renal grave que necesita una diálisis, reducir la posología. En casos raros, la toma de dobesilato cálcico puede provocar una agranulocitosis. Esta puede manifestarse por síntomas tales como fiebre alta, infecciones de la cavidad bucal (angina), dolores de garganta, inflamaciones ano-genitales y otros síntomas que son signos comunes de infección. Si se presenta cualquiera de estos síntomas, debe suspenderse el tratamiento. Es entonces fundamental evaluar de inmediato el hemograma y el leucograma. Este medicamento puede generar reacciones graves de hipersensibilidad (reacción o choque anafiláctico). En caso de una reacción de hipersensibilidad, debe interrumpirse el tratamiento

Dosificación y grupo etario:

Adultos: en general de 500 a 2000mg – 1 a 2 capsulas por día, 1 a 2 veces al día – a tomar durante las comidas principales. La pauta posológica deberá adaptarse para cada paciente en función de la gravedad del caso. La duración del tratamiento, generalmente es unas semanas a varios meses, dependiendo de la enfermedad y de su evolución. La posología debe adaptarse a cada caso individualmente según la gravedad del mismo.

Población pediátrica: No se han llevado a cabo ensayos para estudiar el uso de dobesilato de calcio en la población pediátrico.

Interacciones:

No se conocen interacciones con otros medicamentos. En dosis terapéuticas, el dobesilato de calcio puede interferir con el método enzimático para la determinación de la creatinina de manera tal que los valores obtenidos pueden resultar inferiores a los esperados.

Durante el tratamiento con este medicamento, la toma de una muestra (por ej., de una muestra de sangre) requerida para pruebas de laboratorio debe ser realizada antes de la primera administración de la medicación de manera tal de minimizar cualquier interacción potencial entre este medicamento y las pruebas de laboratorio.

Efectos adversos:

Este medicamento puede causar efectos adversos, aunque no todos los pacientes los presentan. Los efectos adversos reportados son clasificados a continuación de acuerdo a su frecuencia [muy común: = 1/10; común: = 1/100, <1/10; no común: = 1/1000, < 1/100; raro: = 1/ 10000, <1/1000; muy raro:< 1/10000; frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)]

Trastornos de la sangre y el sistema linfático:

Muy raro: agranulocitosis

No conocida: neutropenia, leucopenia

Trastornos del sistema inmune:

No común: hipersensibilidad (erupción, dermatitis alérgica, prurito, urticaria, edema facial

Muy raro: reacción anafiláctica

Trastornos del sistema nervioso:

Común: dolor de cabeza

Trastornos gastrointestinales

Común: náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal

Trastornos musculoesqueléticos:

Común: artralgia, mialgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

No común: fiebre, escalofríos, astenia, fatiga

Investigaciones:

Común: aumento de la alanina aminotransferasa

En general, estas reacciones son reversibles cuando se suspende el tratamiento. En caso de trastornos gastrointestinales, la dosis debería ser reducida o el tratamiento debería ser suspendido temporalmente.

En caso de reacciones cutáneas, fiebre, dolor articular o cambio en la fórmula sanguínea, el tratamiento debe ser detenido y el médico tratante debe ser informado ya que esto podría constituir una reacción de hipersensibilidad.

Si alguno de estos efectos secundarios se agrava o si nota algún efecto secundario no mencionado en este inserto, no dude consultar con su médico o farmacéutico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica actualizada que soporte la seguridad y eficacia del producto en las indicaciones propuestas en especial en cuanto a la retinopatía diabética a la luz del estado actual de la evidencia clínica

3.3.9 RADICADO 17107900

Fecha : 12/10/2017

Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Heal Colombia S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los siguientes puntos de acuerdo al numeral 3.6.1 del Acta 03 de 2014 de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos:

3. Se especifique el detalle Cuáles fueron las alertas y las agencias internacionales que a la fecha de la recomendación (marzo 2014) habían expresado o emitido recomendaciones sobre el principio activo acetaminofén. Frente a la solicitud realizada, solicita puntualmente que se

informa en detalle la fecha el nombre de la entidad regulatoria y el contenido de la alerta sanitaria así como si la agencia referida hace parte del listado de países de referencia definidas por la normatividad sanitaria vigente. Lo anterior, teniendo en cuenta que en el momento de expedición del acta frente a las actuaciones de las agencias internacionales sólo se hace mención de la información publicada por la Federal Drug Administration de los Estados Unidos, la cual emitido el requerimiento de limitar la concentración de acetaminofén por forma farmacéutica únicamente para productos de venta bajo fórmula médica incluyendo mezclas de acetaminofén con opioides.

4. Cuáles fueron puntualmente las inquietudes recibidas del Ministerio de salud y protección social (Fondo Nacional de Estupefacientes) sobre las asociaciones del acetaminofén con opioides que motivaron la llamada a revisión de oficio de los productos con principio activo acetaminofén de venta bajo fórmula médica y dental libre. Favor suministrar copia de los documentos recibidos por la comisión revisora que contienen dichas inquietudes en la evidencia disponible que sustenta dichas inquietudes.
5. Si hubo recomendaciones recibidas del grupo de programas especiales - Farmacovigilancia adicionales a las mencionadas 3.6.1 del acta 3 de 2014 sobre los productos que contienen acetaminofén solo en asociaciones que motivaron el llamado a revisión de oficio de los productos con principio activo acetaminofén de venta bajo fórmula médica y de venta libre. Favor suministrar copiar documentos asociados recibidos por la comisión revisora.
6. De conformidad a lo establecido en el decreto 677 de 1995, principalmente lo relacionado en los artículos 27 y 28 del decreto 677 de 1995; así como los diferentes acuerdos establecidos en la normatividad sanitaria que definen entre otros aspectos, las funciones de la comisión revisora y entre las cuales se incluye el realizar la evaluación científicamente pertinente que permite emitir concepto técnico científico y recomendaciones técnicas frente a los temas de su competencia; solicitan se suministre copia de la información que soporta su rigurosidad científica la representatividad de la muestra la robustez de los datos la reproducibilidad de los mismos en población colombiana y demás información que comisión revisora utilizó para emitir concepto de la reducción de la dosis de acetaminofén. adicionalmente se solicita información documentos permiten discriminar la información para productos de venta libre y productos de venta con prescripción médica. y si específicamente se requiere acetaminofén como

único principio activo forma farmacéutica o asociaciones de acetaminofén con otro principio activo. Se solicita se emita la información discriminando:

- a. Acetaminofén como único principio activo o incluir información de las concentraciones relacionadas.
 - b. Los casos por cada tipo de asociación de acetaminofén con otro principio activo por forma farmacéutica favor incluir información de las concentraciones relaciones.
7. Se indique clara y específicamente cuales fueron los conceptos de los diferentes miembros de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos para establecer el llamado a revisión de oficio de los productos con principio activo acetaminofén. Favor discriminar la información para los productos de venta bajo formula medica de la de los productos de venta libre.
8. Por último, considerando que:
- a. La decisión mencionada como parte del soporte, información desarrollada por FDA en población de estados Unidos e información desarrollada en España.
 - b. Que hay múltiples pronunciamientos de los comisionados respecto a que Colombia es autónoma frente a la toma de decisiones, independiente del pronunciamiento de otros países, incluyendo los países de referencia establecidos en la normatividad sanitaria vigente.
 - c. La FDA para estados Unidos únicamente como hizo la restricción de la dosis de acetaminofén por forma farmacéutica para productos de venta con formula médica (principalmente mezclas de acetaminofén con opioides)

Favor suministrar copia de los datos disponibles y los estudios correspondientes aplicables a población en Colombia, que llevaron a que la Sala especializada de Medicamentos y Productos Biológicos se apartaran de la recomendación de los rangos de dosis internacionalmente aceptadas para los productos de venta libre que contienen acetaminofén (solo en combinaciones), haciéndolas mas restrictivas.

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

3.3.10. ACIDO HIALURÓNICO, HIALURONATO DE SODIO Y POLIMERO HILANO G-F20 (hilano A: hilano B 9:1)

Radicado : 17114705
 Fecha : 31/10/2017

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

1. Se sirvan conceptuar que todos los viscosuplementos, como lo son Acido Hialurónico, Hialuronato de Sodio y Polimero Hilano G-F20 (hilano A: hilano B 9:1), en Colombia deben ser considerados como Dispositivos Médicos, teniendo en cuenta que así lo han establecido los diferentes países de referencia.
2. Se sirva excluir de la norma farmacológica 5.3.0.0.N20, para los principios activos Ácido Hialurónico, Hialuronato de Sodio y Polimero Hilano G-F20 (hilano A: hilano B 9:1)

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACION
M09AX01	ÁCIDO HIALURÓNICO	SOLUCIÓN INYECTABLE	20 mg / Ampolla - Jeringa prellenada (2 mL)
M09AX01	ÁCIDO HIALURÓNICO	SOLUCIÓN INYECTABLE	60 mg / 6 mL
M09AX01	HIALURONATO DE SODIO	SOLUCIÓN INYECTABLE	5mg / mL
M09AX01	HIALURONATO DE SODIO	SOLUCIÓN INYECTABLE	20 mg / Ampolla (2 mL)
M09AX01	HIALURONATO DE SODIO	SOLUCIÓN INYECTABLE PARA ADMINISTRACIÓN INTRAARTICULAR.	25 mg / Ampolla -Jeringa prellenada (2,5 mL)
	POLIMERO HILANO G-F20 (hilano A: hilano B 9:1)	SUSPENSIÓN INYECTABLE	8 mg / mL

3. Se sirva ordenar a todos los Viscosuplementos, como lo son Acido Hialurónico, Hialuronato de Sodio y Polimero Hilano G-F20 (hilano A: hilano B 9:1) registrados como medicamentos, que deben en un plazo que determine esta Comisión solicitar el registro sanitario como dispositivo medico so pena de que se declare el decaimiento de las Resoluciones que concedieron tales registros sanitarios como medicamentos.

CONCEPTO: Revisada la información solicitada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto por cuanto requiere de mayor estudio y análisis

3.4. ACLARACIONES

3.4.1 FURAZOLIDONA

Radicado : 20181001461
Fecha : 05/01/2018
Interesado : Coaspharma S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 24 de 2014, numeral 3.1.2.7, en el sentido de hacer la siguiente corrección en razón a los contenidos de los artes de las etiquetas y plegadizas del medicamento:

- Como aparece en el Acta:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la Furazolidona. Administrar con precaución en la deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, por el riesgo de que desencadene anemia he-molifica. No ingerir bebidas alcohólicas. Niños menores de un mes y primer trimestre del embarazo

Precauciones y advertencias:

Durante el tratamiento no deberán ingerirse bebidas alcohólicas. Pacientes hipersensibles a otros nitrofuranos, pueden también ser hipersensibles a este medicamento. La administración de Furazolidona puede tomar el color de la orina a anaranjado o rojizo oscuro. Se recomienda cumplir con el tratamiento completo. Se recomienda administrar con los alimentos para reducir la irritación gastrointestinal.

- Corrección solicitada

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la Furazolidona. Administrar con precaución en caso de deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, por el riesgo de que desencadene anemia hemolitica. No ingerir bebidas alcohólicas. Niños menores de un mes y primer trimestre del embarazo

Precauciones y advertencias:

Durante el tratamiento no deberán ingerirse bebidas alcohólicas. Pacientes hipersensibles a otros nitrofuranos, pueden también ser hipersensibles a este

medicamento. La administración de Furazolidona puede tomar el color de la orina a anaranjado o rojizo oscuro. Se recomienda cumplir con el tratamiento completo. Se recomienda administrar con los alimentos para reducir la irritación gastrointestinal.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la solicitud de la referencia por cuanto es necesario revisar la información farmacológica aprobada para el principio activo.

3.4.2. PARACODINA CAPSULAS

Expediente : 19967852
Radicado : 17128325
Fecha : 30/11/2017
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Dihidrocodeína en forma de resinato 25mg (Dihidrocodeína base 20mg más dihidrocodeína bitartrato 5mg).

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de:

- Aclarar el concepto emitido en el acta 26 de 2005 numeral 2.1.3.24. En el sentido de indicar la forma farmacéutica conforme al producto, esto es capsula dura de liberación prolongada.
- Incluir en normas farmacológicas el producto de la referencia, en su concentración y forma farmacéutica (cápsula dura de liberación prolongada).

Además el Laboratorio solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 26 de 2005 numeral 2.1.3.24 en el sentido de indicar que la composición del producto de la referencia es:

Composición: Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 35 mg de Dihidrocodeína bitartrato.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante

Acta No. 26 de 2005, numeral 2.1.3.24., en el sentido de indicar que la composición y forma farmacéutica son las siguientes y no como aparece en el Acta mencionada:

Composición: Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 35 mg de dihidrocodeína bitartato.

Forma farmacéutica: Cápsula dura de liberación prolongada

Se encuentra en la Norma Farmacológica: 16.1.0.0.N10

Siendo las 16:00 del día 02 de Febrero de 2018, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEM

FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEM