

COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 07 DE 2018
SESIÓN ORDINARIA
2 Y 5 DE MARZO DE 2018

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS
 - 3.1.3 PRODUCTO NUEVO
 - 3.1.4 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN
 - 3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA
 - 3.1.6 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN
 - 3.1.7 ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA
 - 3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN Y POSOLOGÍA
 - 3.1.11 MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA
 - 3.1.13 UNIFICACIONES
 - 3.1.14 MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS
 - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
 - 3.4 ACLARACIONES

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. 02 de 2018 SEM Primera
Acta No. 02 de 2018 SEM Segunda parte
Acta No. 02 de 2018 SEM Tercera parte
Acta No. 03 de 2018 SEM Primera parte
Acta No. 03 Segunda Parte de 2018 SEM
Acta No. 04 de 2018 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3 PRODUCTO NUEVO

3.1.4 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.6 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.7 ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.8 PROTOCOLO DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN Y POSOLOGÍA

3.1.10 MODIFICACIÓN DE VÍA DE ADMINISTRACIÓN

3.1.11 MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

3.1.12 INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN DE MEDICAMENTOS VITALES

3.1.13 UNIFICACIONES

3.1.14 MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.4 ACLARACIONES

3. TEMAS A TRATAR

3.1.4. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1 ACETAMINOFÉN MÁS HIDROCODONA BITARTRATO

Expediente : 20128862

Radicado : 2017083599 / 2017169113

Fecha : 21/11/2017

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene: Acetaminofén 325 mg más hidrocodona bitartrato 10mg

Forma Farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

- Tratamiento del dolor moderado a moderadamente severo

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad previa a cualquiera de los componentes. Los pacientes con hipersensibilidad previa a otros opioides pueden exhibir sensibilidad cruzada a la hidrocodona.
- No existen estudios adecuados ni bien controlados durante el embarazo y la lactancia, por lo cual se contraindica su administración en estas situaciones.

Precauciones y Advertencias:

- Al igual que ocurre con cualquier agente narcótico, las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén deben utilizarse con precaución en ancianos o pacientes debilitados y aquellos con impedimento severo de la función hepática o renal, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática o constricción uretral.
- Reflejo de la tos: Hidrocodona suprime el reflejo de la tos; como con todos los narcóticos, debería tenerse precaución cuando las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén se utilicen en postoperatorios y en pacientes con enfermedad pulmonar.
- Si el paciente es alérgico a cualquiera de sus ingredientes o si desarrolla signos de alergia tales como rash o dificultad para respirar, se debe suspender el tratamiento y acudir de manera inmediata al médico.
- Hidrocodona, como todos los narcóticos, puede impedir las capacidades mental y/o física requeridas para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas tales como conducir un vehículo u operar máquinas. No se recomienda realizar ninguna de estas actividades (u otras similares), mientras se encuentre bajo tratamiento con este medicamento o en caso necesario, se deben tomar las precauciones necesarias.
- El consumo de alcohol o de otras sustancias o medicamentos que tengan efecto depresor sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) pueden incrementar este efecto cuando se combinan con este producto, por lo cual debe evitarse la combinación de estas sustancias.
- Hidrocodona puede generar hábito. Los pacientes deben tomar el medicamento solamente por el período prescrito, en las cantidades prescritas, y de forma no más frecuente a la ordenada.
- En pacientes con enfermedad renal o hepática, se recomienda hacer vigilancia y/o monitorización de los efectos de la terapia, incluyendo por ejemplo pruebas periódicas de control de la función renal y/o hepática.
- Los pacientes que reciben otros narcóticos, antihistamínicos, antipsicóticos, agentes ansiolíticos u otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) (incluyendo alcohol) de forma concomitante con Hidrocodona, pueden

presentar una depresión mayor del SNC. Cuando se contempla terapia combinada, la dosis de uno o ambos agentes deben reducirse.

- Acetaminofén puede producir resultados falsos positivos para evaluaciones del ácido 5-hidroxiindolacético urinario.
- Aún no se dispone de datos o estudios concluyentes adecuados que permitan determinar si Hidrocodona o Acetaminofén tienen algún potencial para carcinogénesis, mutagénesis o impedimento de la fertilidad.
- Bebés que nacieron de madres que habían tomado opioides regularmente antes del parto serían físicamente dependientes. Los signos de abstinencia incluyen irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria incrementada, heces incrementadas, estornudos, bostezos, vómito y fiebre.
- Como con todos los narcóticos, la administración de este producto a la madre poco antes del parto puede resultar en algún grado de depresión respiratoria en el neonato, especialmente si se utilizan dosis altas.
- Uso geriátrico: Hidrocodona puede causar confusión e incremento de la sedación en los ancianos. En general, la selección de dosis para un paciente de edad avanzada debería ser cautelosa, usualmente comenzando con las dosis más bajas del rango de dosificación y manteniendo una monitorización continua.
- Hidrocodona y los principales metabolitos de Acetaminofén se excretan sustancialmente por el riñón. Por lo anterior, el riesgo de reacciones tóxicas puede ser mayor en pacientes con alteración de la función renal, como consecuencia de la acumulación del compuesto original y/o sus metabolitos en el plasma.
- Acetaminofén se ha asociado con casos de falla hepática aguda, algunas veces resultando en trasplante de hígado y muerte. La mayoría de los casos de daño hepático se asocian con el uso de Acetaminofén en dosis que exceden los 4000 mg por día, y frecuentemente involucran más de un producto que contiene Acetaminofén. El riesgo de falla hepática aguda es mayor en individuos con enfermedad hepática
- subyacente y en individuos que ingieren alcohol mientras toman Acetaminofén.
- Se han presentado informes de hipersensibilidad y anafilaxis (reacciones alérgicas severas) asociados con el uso de Acetaminofén. Señales críticas incluyen inflamación de la cara, boca y garganta, dificultad respiratoria, urticaria, rash, prurito y vómito. En caso de presentarse o sospechase alguno de estos signos o síntomas, las tabletas de Hidrocodona y

Acetaminofén deberán ser inmediatamente suspendidas y deberá buscar cuidado médico.

- En pacientes sensibles o en aquellos que hayan ingerido dosis altas, Hidrocodona puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis por la acción directa sobre el tallo cerebral centro respiratorio del cuerpo. Hidrocodona también puede afectar el centro que controla el ritmo respiratorio, y puede producir respiración irregular y/o periódica. Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad para elevar la presión del fluido cerebroespinal pueden aumentarse marcadamente en presencia de trauma o daño craneano, otras lesiones intracraneales o un incremento preexistente en la presión intracraneal.
- Adicionalmente, los narcóticos producen reacciones adversas que pueden enmascarar el curso clínico de pacientes con alteración o enfermedad cerebral. La administración de narcóticos puede enmascarar el diagnóstico o curso clínico de pacientes con condiciones abdominales agudas.
- Adicionalmente, se podría generar un mal uso y/o abuso. Hidrocodona se clasifica como una sustancia controlada. Los agonistas opioides tienen el potencial de abuso y son buscados por toxicómanos. Además las personas con enfermedades adictivas, están sujetos a desviación o mal uso.

Reacciones Adversas:

- Los principales eventos adversos presentados por los opioides son sensación de mareo, sedación, náuseas y vómito; y por parte del acetaminofén reacciones alérgicas, rash, trombocitopenia, agranulocitosis.
- Otros eventos adversos asociados a la sobredosificación y administración prolongada son:
 - SNC: somnolencia, confusión, letargia, impedimento del desempeño físico y mental, ansiedad, miedo, disforia, dependencia psíquica, cambios de humor.
 - Gastrointestinal: estreñimiento.
 - Genitourinario: espasmo uretral, espasmo de esfínteres vesicales y retención urinaria se han reportado con el uso de opiáceos.
 - Depresión respiratoria: puede producirse relacionado con la dosis por acción directa sobre el centro respiratorio localizado en el tronco del encéfalo.
 - Sentidos especiales: pacientes con sobredosis crónica reportaron pérdida permanente de la audición.
 - Dermatológicas: rash, prurito
- Interacciones:

- Las comidas y el uso concomitante de algunos fármacos (ej. Anticolinérgicos) pueden retardar la absorción del acetaminofén, aunque su biodisponibilidad no se afecta.
- La eliminación del Acetaminofén puede incrementarse con algunos fármacos anticonvulsivantes (Barbitúricos, Carbamazepina y Fenitoína), pero se considera que este efecto no es clínicamente significativo a las dosis usuales del Acetaminofén.
- Se han reportado sangrados anormales en pacientes recibiendo fármacos antagonistas de la vitamina K al mismo tiempo.
- Se recomienda no consumir bebidas alcohólicas ya que podría incrementarse la incidencia de eventos adversos asociados a los opioides.
- La utilización concomitante con fármacos antidiarreicos y/o anticolinérgicos puede ocasionar estreñimiento severo y/o íleo paralítico.
- Se ha descrito potenciación severa e impredecible de los inhibidores de la MAO, cuando se utilizan concomitantemente con fármacos opioides.
- El uso concomitante de Hidrocodona con otros fármacos que tengan efectos depresores sobre el sistema nervioso central podría incrementar sus efectos adversos a este nivel, incluyendo hipotensión, sedación, coma, depresión respiratoria e incluso muerte; algunos ejemplos de fármacos son: ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, antidepresivos, algunos fármacos antipsicóticos, algunos fármacos anticonvulsivantes, otros agonistas opioides, relajantes musculares con efectos sedantes, antihistamínicos, entre otros.
- Se debe tener precaución al administrar en compañía de fármacos inhibidores del citocromo P450 CYP3A4 ya que podría reducir el metabolismo de la Hidrocodona y en consecuencia incrementar sus concentraciones y eventos adversos; algunos ejemplos de fármacos con acción a este nivel son: amiodarona, atazanavir, darunavir, ritonavir, efavirenz, saquinavir, tamoxifen, quinolonas, macrólidos, fluconazol, fluoxetina, sertralina, itraconazol, ketoconazol, imatinib, indinavir, nifedipina, diltiazem, verapamilo, cloranfenicol, danazol, Jugo de Pomelo o Toronja, entre otros.
- De manera inversa, fármacos inductores hepáticos (como p. ej. algunos anticonvulsivantes) podrían reducir las concentraciones y por consiguiente la efectividad de la Hidrocodona.

Dosificación y Grupo Etario:
Administración y Posología:

La pauta de administración de Acetaminofén 325 mg + Hidrocodona bitartrato 10 mg, vía oral, es una a dos tabletas cada 4-6 horas, según necesidad.

Se recomienda que su consumo no se realice en compañía de alimentos.

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

No se recomienda ingerir más de doce tabletas en un mismo día.

Conservar en un contenedor resistente a la luz, bien sellado, con apertura a prueba de niños, a temperatura ambiente que no supere los 30°C.

Grupo etario: Adultos y niños mayores de 15 años.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta la Auto No. 2017012354 emitido mediante Acta No. 01 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.1.4.8., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación Farmacológica de la Nueva Asociación
- Información Para Prescribir allegada bajo radicado No. 2017083599

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 01 de 2017 SEM, numeral 3.1.4.8., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene: Acetaminofén 325 mg más hidrocodona bitartrato 10mg

Forma Farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

- **Tratamiento del dolor moderado a moderadamente severo**

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad** previa a cualquiera de los componentes. Los pacientes con hipersensibilidad previa a otros opioides pueden exhibir sensibilidad cruzada a la hidrocodona.
- **No existen estudios adecuados ni bien controlados durante el embarazo y la lactancia, por lo cual se contraindica su administración en estas situaciones.**

Precauciones y Advertencias:

- **Al igual que ocurre con cualquier agente narcótico, las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén deben utilizarse con precaución en ancianos o pacientes debilitados y aquellos con impedimento severo de la función hepática o renal, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática o constricción uretral.**
- **Reflejo de la tos: Hidrocodona suprime el reflejo de la tos; como con todos los narcóticos, debería tenerse precaución cuando las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén se utilicen en postoperatorios y en pacientes con enfermedad pulmonar.**
- **Si el paciente es alérgico a cualquiera de sus ingredientes o si desarrolla signos de alergia tales como rash o dificultad para respirar, se debe suspender el tratamiento y acudir de manera inmediata al médico.**
- **Hidrocodona, como todos los narcóticos, puede impedir las capacidades mental y/o física requeridas para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas tales como conducir un vehículo u operar máquinas. No se recomienda realizar ninguna de estas actividades (u otras similares), mientras se encuentre bajo tratamiento con este medicamento o en caso necesario, se deben tomar las precauciones necesarias.**
- **El consumo de alcohol o de otras sustancias o medicamentos que tengan efecto depresor sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) pueden incrementar este efecto cuando se combinan con este producto, por lo cual debe evitarse la combinación de estas sustancias.**
- **Hidrocodona puede generar hábito. Los pacientes deben tomar el medicamento solamente por el período prescrito, en las cantidades prescritas, y de forma no más frecuente a la ordenada.**

- En pacientes con enfermedad renal o hepática, se recomienda hacer vigilancia y/o monitorización de los efectos de la terapia, incluyendo por ejemplo pruebas periódicas de control de la función renal y/o hepática.
- Los pacientes que reciben otros narcóticos, antihistamínicos, antipsicóticos, agentes ansiolíticos u otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) (incluyendo alcohol) de forma concomitante con Hidrocodona, pueden presentar una depresión mayor del SNC. Cuando se contempla terapia combinada, la dosis de uno o ambos agentes deben reducirse.
- Acetaminofén puede producir resultados falsos positivos para evaluaciones del ácido 5-hidroxiindolacético urinario.
- Aún no se dispone de datos o estudios concluyentes adecuados que permitan determinar si Hidrocodona o Acetaminofén tienen algún potencial para carcinogénesis, mutagénesis o impedimento de la fertilidad.
- Bebés que nacieron de madres que habían tomado opioides regularmente antes del parto serían físicamente dependientes. Los signos de abstinencia incluyen irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria incrementada, heces incrementadas, estornudos, bostezos, vómito y fiebre.
- Como con todos los narcóticos, la administración de este producto a la madre poco antes del parto puede resultar en algún grado de depresión respiratoria en el neonato, especialmente si se utilizan dosis altas.
- Uso geriátrico: Hidrocodona puede causar confusión e incremento de la sedación en los ancianos. En general, la selección de dosis para un paciente de edad avanzada debería ser cautelosa, usualmente comenzando con las dosis más bajas del rango de dosificación y manteniendo una monitorización continua.
- Hidrocodona y los principales metabolitos de Acetaminofén se excretan sustancialmente por el riñón. Por lo anterior, el riesgo de reacciones tóxicas puede ser mayor en pacientes con alteración de la función renal, como consecuencia de la acumulación del compuesto original y/o sus metabolitos en el plasma.
- Acetaminofén se ha asociado con casos de falla hepática aguda, algunas veces resultando en trasplante de hígado y muerte. La mayoría de los casos de daño hepático se asocian con el uso de Acetaminofén en dosis que exceden los 4000 mg por día, y frecuentemente involucran más de un producto que contiene

Acetaminofén. El riesgo de falla hepática aguda es mayor en individuos con enfermedad hepática

- **subyacente y en individuos que ingieren alcohol mientras toman Acetaminofén.**
- **Se han presentado informes de hipersensibilidad y anafilaxis (reacciones alérgicas severas) asociados con el uso de Acetaminofén. Señales críticas incluyen inflamación de la cara, boca y garganta, dificultad respiratoria, urticaria, rash, prurito y vómito. En caso de presentarse o sospecharse alguno de estos signos o síntomas, las tabletas de Hidrocodona y Acetaminofén deberán ser inmediatamente suspendidas y deberá buscar cuidado médico.**
- **En pacientes sensibles o en aquellos que hayan ingerido dosis altas, Hidrocodona puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis por la acción directa sobre el tallo cerebral centro respiratorio del cuerpo. Hidrocodona también puede afectar el centro que controla el ritmo respiratorio, y puede producir respiración irregular y/o periódica. Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad para elevar la presión del fluido cerebroespinal pueden aumentarse marcadamente en presencia de trauma o daño craneano, otras lesiones intracraneales o un incremento preexistente en la presión intracraneal.**
- **Adicionalmente, los narcóticos producen reacciones adversas que pueden enmascarar el curso clínico de pacientes con alteración o enfermedad cerebral. La administración de narcóticos puede enmascarar el diagnóstico o curso clínico de pacientes con condiciones abdominales agudas.**
- **Adicionalmente, se podría generar un mal uso y/o abuso. Hidrocodona se clasifica como una sustancia controlada. Los agonistas opioides tienen el potencial de abuso y son buscados por toxicómanos. Además las personas con enfermedades adictivas, están sujetos a desviación o mal uso.**

Reacciones Adversas:

- **Los principales eventos adversos presentados por los opioides son sensación de mareo, sedación, náuseas y vómito; y por parte del acetaminofén reacciones alérgicas, rash, trombocitopenia, agranulocitosis.**
- **Otros eventos adversos asociados a la sobredosificación y administración prolongada son:**

- **SNC: somnolencia, confusión, letargia, impedimento del desempeño físico y mental, ansiedad, miedo, disforia, dependencia psíquica, cambios de humor.**
- **Gastrointestinal: estreñimiento.**
- **Genitourinario: espasmo uretral, espasmo de esfínteres vesicales y retención urinaria se han reportado con el uso de opiáceos.**
- **Depresión respiratoria: puede producirse relacionado con la dosis por acción directa sobre el centro respiratorio localizado en el tronco del encéfalo.**
- **Sentidos especiales: pacientes con sobredosis crónica reportaron pérdida permanente de la audición.**
- **Dermatológicas: rash, prurito**

- **Interacciones:**
 - **Las comidas y el uso concomitante de algunos fármacos (ej. Anticolinérgicos) pueden retardar la absorción del acetaminofén, aunque su biodisponibilidad no se afecta.**
 - **La eliminación del Acetaminofén puede incrementarse con algunos fármacos anticonvulsivantes (Barbitúricos, Carbamazepina y Fenitoína), pero se considera que este efecto no es clínicamente significativo a las dosis usuales del Acetaminofén.**
 - **Se han reportado sangrados anormales en pacientes recibiendo fármacos antagonistas de la vitamina K al mismo tiempo.**
 - **Se recomienda no consumir bebidas alcohólicas ya que podría incrementarse la incidencia de eventos adversos asociados a los opioides.**
 - **La utilización concomitante con fármacos antidiarreicos y/o anticolinérgicos puede ocasionar estreñimiento severo y/o íleo paralítico.**
 - **Se ha descrito potenciación severa e impredecible de los inhibidores de la MAO, cuando se utilizan concomitantemente con fármacos opioides.**
 - **El uso concomitante de Hidrocodona con otros fármacos que tengan efectos depresores sobre el sistema nervioso central podría incrementar sus efectos adversos a este nivel, incluyendo hipotensión, sedación, coma, depresión respiratoria e incluso muerte; algunos ejemplos de fármacos son: ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, antidepresivos, algunos fármacos antipsicóticos, algunos fármacos anticonvulsivantes, otros agonistas opioides, relajantes musculares con efectos sedantes, antihistaminicos, entre otros.**

- Se debe tener precaución al administrar en compañía de fármacos inhibidores del citocromo P450 CYP3A4 ya que podría reducir el metabolismo de la Hidrocodona y en consecuencia incrementar sus concentraciones y eventos adversos; algunos ejemplos de fármacos con acción a este nivel son: amiodarona, atazanavir, darunavir, ritonavir, efavirenz, saquinavir, tamoxifen, quinolonas, macrólidos, fluconazol, fluoxetina, sertralina, itraconazol, ketoconazol, imatinib, indinavir, nifedipina, diltiazem, verapamilo, cloranfenicol, danazol, Jugo de Pomelo o Toronja, entre otros.
- De manera inversa, fármacos inductores hepáticos (como p. ej. algunos anticonvulsivantes) podrían reducir las concentraciones y por consiguiente la efectividad de la Hidrocodona.

Dosificación y Grupo Etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de Acetaminofén 325 mg + Hidrocodona bitartrato 10 mg, vía oral, es una tableta cada 4-6 horas, según necesidad.

Se recomienda que su consumo no se realice en compañía de alimentos.

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

No se recomienda ingerir más de doce tabletas en un mismo día.

Conservar en un contenedor resistente a la luz, bien sellado, con apertura a prueba de niños, a temperatura ambiente que no supere los 30°C.

Grupo etario: Adultos y niños mayores de 15 años.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.3.0.0.N30

Así mismo, la Sala recomienda negar la Información Para Prescribir puesto que no se ajusta a la dosificación aprobada en el presente concepto.

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

3.1.4.2 HEMOFOLIC

Expediente : 20128065
Radicado : 2017074194 / 2017168848
Fecha : 21/11/2017
Interesado : Exeltis S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Liconsa S.A.

Composición:

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

Forma Farmacéutica: Cápsulas de gelatina blanda

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

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

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

Reacciones adversas:

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

Comunes

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

Hierro

Comunes

- Gastrointestinales: Constipación, náuseas, heces oscuras

Serios:

- Inmunológicos: reacción de hipersensibilidad (0.8%)

Interacciones:

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

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

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

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

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

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

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

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

Hierro

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vía de administración: Oral

Dosificación: 1 cápsula al día

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: N/A

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017012352 emitido mediante Acta No. 01 de 2017, numeral 3.1.4.2 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva asociación para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta repuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 01 de 2017 SEM, numeral 3.1.4.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia por cuanto no presentó información que permita saber cual es el aporte real de ácido fólico y hierro en las sales propuestas.

3.1.4.3 ACETAMINOFÉN MÁS HIDROCODONA BITARTRATO

Expediente : 20128736

Radicado : 2017081519 / 2017169128

Fecha : 21/11/2017

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada Tableta Recubierta contiene: Acetaminofén 325 mg mas hidrocodona bitartrato 7,5mg

Forma Farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

1. Tratamiento del dolor moderado a moderadamente severo

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad previa a cualquiera de los componentes. Los pacientes con hipersensibilidad previa a otros opioides pueden exhibir sensibilidad cruzada a la hidrocodona.
- No existen estudios adecuados ni bien controlados durante el embarazo y la lactancia, por lo cual se contraindica su administración en estas situaciones.

Precauciones y Advertencias:

- Al igual que ocurre con cualquier agente narcótico, las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén deben utilizarse con precaución en ancianos o pacientes debilitados y aquellos con impedimento severo de la función hepática o renal, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática o constricción uretral.
- Reflejo de la tos: Hidrocodona suprime el reflejo de la tos; como con todos los narcóticos, debería tenerse precaución cuando las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén se utilicen en postoperatorios y en pacientes con enfermedad pulmonar.
- Si el paciente es alérgico a cualquiera de sus ingredientes o si desarrolla signos de alergia tales como rash o dificultad para respirar, se debe suspender el tratamiento y acudir de manera inmediata al médico.
- Hidrocodona, como todos los narcóticos, puede impedir las capacidades mental y/o física requeridas para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas tales como conducir un vehículo u operar máquinas. No se recomienda realizar ninguna de estas actividades (u otras similares), mientras se encuentre bajo tratamiento con este medicamento o en caso necesario, se deben tomar las precauciones necesarias.
- El consumo de alcohol o de otras sustancias o medicamentos que tengan efecto depresor sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) pueden incrementar este efecto cuando se combinan con este producto, por lo cual debe evitarse la combinación de estas sustancias.
- Hidrocodona puede generar hábito. Los pacientes deben tomar el medicamento solamente por el período prescrito, en las cantidades prescritas, y de forma no más frecuente a la ordenada.
- En pacientes con enfermedad renal o hepática, se recomienda hacer vigilancia y/o monitorización de los efectos de la terapia, incluyendo por ejemplo pruebas periódicas de control de la función renal y/o hepática.
- Los pacientes que reciben otros narcóticos, antihistamínicos, antipsicóticos, agentes ansiolíticos u otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) (incluyendo alcohol) de forma concomitante con Hidrocodona, pueden

presentar una depresión mayor del SNC. Cuando se contempla terapia combinada, la dosis de uno o ambos agentes deben reducirse.

- Acetaminofén puede producir resultados falsos positivos para evaluaciones del ácido 5-hidroxiindolacético urinario.
- Aún no se dispone de datos o estudios concluyentes adecuados que permitan determinar si Hidrocodona o Acetaminofén tienen algún potencial para carcinogénesis, mutagénesis o impedimento de la fertilidad.
- Bebés que nacieron de madres que habían tomado opioides regularmente antes del parto serían físicamente dependientes. Los signos de abstinencia incluyen irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria incrementada, heces incrementadas, estornudos, bostezos, vómito y fiebre.
- Como con todos los narcóticos, la administración de este producto a la madre poco antes del parto puede resultar en algún grado de depresión respiratoria en el neonato, especialmente si se utilizan dosis altas.
- Uso geriátrico: Hidrocodona puede causar confusión e incremento de la sedación en los ancianos. En general, la selección de dosis para un paciente de edad avanzada debería ser cautelosa, usualmente comenzando con las dosis más bajas del rango de dosificación y manteniendo una monitorización continua.
- Hidrocodona y los principales metabolitos de Acetaminofén se excretan sustancialmente por el riñón. Por lo anterior, el riesgo de reacciones tóxicas puede ser mayor en pacientes con alteración de la función renal, como consecuencia de la acumulación del compuesto original y/o sus metabolitos en el plasma.
- Acetaminofén se ha asociado con casos de falla hepática aguda, algunas veces resultando en trasplante de hígado y muerte. La mayoría de los casos de daño hepático se asocian con el uso de Acetaminofén en dosis que exceden los 4000 mg por día, y frecuentemente involucran más de un producto que contiene Acetaminofén. El riesgo de falla hepática aguda es mayor en individuos con enfermedad hepática subyacente y en individuos que ingieren alcohol mientras toman Acetaminofén.
- Se han presentado informes de hipersensibilidad y anafilaxis (reacciones alérgicas severas) asociados con el uso de Acetaminofén. Señales críticas incluyen inflamación de la cara, boca y garganta, dificultad respiratoria, urticaria, rash, prurito y vómito. En caso de presentarse o sospecharse alguno de estos signos o síntomas, las tabletas de Hidrocodona y Acetaminofén deberán ser inmediatamente suspendidas y deberá buscar cuidado médico.

- En pacientes sensibles o en aquellos que hayan ingerido dosis altas, Hidrocodona puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis por la acción directa sobre el tallo cerebral centro respiratorio del cuerpo. Hidrocodona también puede afectar el centro que controla el ritmo respiratorio, y puede producir respiración irregular y/o periódica. Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad para elevar la presión del fluido cerebroespinal pueden aumentarse marcadamente en presencia de trauma o daño craneano, otras lesiones intracraneales o un incremento preexistente en la presión intracraneal.
- Adicionalmente, los narcóticos producen reacciones adversas que pueden enmascarar el curso clínico de pacientes con alteración o enfermedad cerebral. La administración de narcóticos puede enmascarar el diagnóstico o curso clínico de pacientes con condiciones abdominales agudas.
- Adicionalmente, se podría generar un mal uso y/o abuso. Hidrocodona se clasifica como una sustancia controlada. Los agonistas opioides tienen el potencial de abuso y son buscados por toxicómanos. Además las personas con enfermedades adictivas, están sujetos a desviación o mal uso

Reacciones Adversas:

Los principales eventos adversos presentados por los opioides son sensación de mareo, sedación, náuseas y vómito; y por parte del acetaminofén reacciones alérgicas, rash, trombocitopenia, agranulocitosis.

Otros eventos adversos asociados a la sobredosificación y administración prolongada son:

- SNC: somnolencia, confusión, letargia, impedimento del desempeño físico y mental, ansiedad, miedo, disforia, dependencia psíquica, cambios de humor.
- Gastrointestinal: estreñimiento.
- Genitourinario: espasmo uretral, espasmo de esfínteres vesicales y retención urinaria se han reportado con el uso de opiáceos.
- Depresión respiratoria: puede producirse relacionado con la dosis por acción directa sobre el centro respiratorio localizado en el tronco del encéfalo.
- Sentidos especiales: pacientes con sobredosis crónica reportaron pérdida permanente de la audición.
- Dermatológicas: rash, prurito.

Interacciones:

- Las comidas y el uso concomitante de algunos fármacos (ej. Anticolinérgicos) pueden retardar la absorción del acetaminofén, aunque su biodisponibilidad no se afecta.
 - La eliminación del Acetaminofén puede incrementarse con algunos fármacos anticonvulsivantes (Barbitúricos, Carbamazepina y Fenitoína), pero se considera que este efecto no es clínicamente significativo a las dosis usuales del Acetaminofén.
 - Se han reportado sangrados anormales en pacientes recibiendo fármacos antagonistas de la vitamina K al mismo tiempo.
 - Se recomienda no consumir bebidas alcohólicas ya que podría incrementarse la incidencia de eventos adversos asociados a los opioides.
 - La utilización concomitante con fármacos antidiarreicos y/o anticolinérgicos puede ocasionar estreñimiento severo y/o íleo parálítico.
 - Se ha descrito potenciación severa e impredecible de los inhibidores de la MAO, cuando se utilizan concomitantemente con fármacos opioides.
 - El uso concomitante de Hidrocodona con otros fármacos que tengan efectos depresores sobre el sistema nervioso central podría incrementar sus efectos adversos a este nivel, incluyendo hipotensión, sedación, coma, depresión respiratoria e incluso muerte; algunos ejemplos de fármacos son: ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, antidepresivos, algunos fármacos antipsicóticos, algunos fármacos anticonvulsivantes, otros agonistas opioides, relajantes musculares con efectos sedantes, antihistamínicos, entre otros.
- 2.
- Se debe tener precaución al administrar en compañía de fármacos inhibidores del citocromo P450 CYP3A4 ya que podría reducir el metabolismo de la Hidrocodona y en consecuencia incrementar sus concentraciones y eventos adversos; algunos ejemplos de fármacos con acción a este nivel son: amiodarona, atazanavir, darunavir, ritonavir, efavirenz, saquinavir, tamoxifen, quinolonas, macrólidos, fluconazol, fluoxetina, sertralina, itraconazol, ketoconazol, imatinib, indinavir, nifedipina, diltiazem, verapamilo, cloranfenicol, danazol, Jugo de Pomelo o Toronja, entre otros.
 - De manera inversa, fármacos inductores hepáticos (como p. ej. algunos anticonvulsivantes) podrían reducir las concentraciones y por consiguiente la efectividad de la Hidrocodona.

Dosificación y Grupo Etario:
Administración y Posología:

La pauta de administración de Acetaminofén 325 mg + Hidrocodona bitartrato 7,5 mg, vía oral, es una a dos tabletas cada 4-6 horas, según necesidad.

Se recomienda que su consumo no se realice en compañía de alimentos.

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

No se recomienda ingerir más de doce tabletas en un mismo día.

Conservar en un contenedor resistente a la luz, bien sellado, con apertura a prueba de niños, a temperatura ambiente que no supere los 30°C.

Grupo etario: Adultos y niños mayores de 15 años.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017012353 emitido mediante Acta No. 01 de 2017, numeral 3.1.4.6 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica de la Nueva Asociación
- Información Para Prescribir allegada bajo el radicado No. 2017081519

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 01 de 2017 SEM, numeral 3.1.4.6., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada Tableta Recubierta contiene: Acetaminofén 325 mg mas hidrocodona bitartrato 7,5mg

Forma Farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

Tratamiento del dolor moderado a moderadamente severo

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad** previa a cualquiera de los componentes. Los pacientes con hipersensibilidad previa a otros opioides pueden exhibir sensibilidad cruzada a la hidrocodona.
- **No existen estudios adecuados ni bien controlados durante el embarazo y la lactancia, por lo cual se contraindica su administración en estas situaciones.**

Precauciones y Advertencias:

- **Al igual que ocurre con cualquier agente narcótico, las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén deben utilizarse con precaución en ancianos o pacientes debilitados y aquellos con impedimento severo de la función hepática o renal, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática o constricción uretral.**
- **Reflejo de la tos: Hidrocodona suprime el reflejo de la tos; como con todos los narcóticos, debería tenerse precaución cuando las tabletas de Bitartrato de Hidrocodona y Acetaminofén se utilicen en postoperatorios y en pacientes con enfermedad pulmonar.**
- **Si el paciente es alérgico a cualquiera de sus ingredientes o si desarrolla signos de alergia tales como rash o dificultad para respirar, se debe suspender el tratamiento y acudir de manera inmediata al médico.**
- **Hidrocodona, como todos los narcóticos, puede impedir las capacidades mental y/o física requeridas para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas tales como conducir un vehículo u operar máquinas. No se recomienda realizar ninguna de estas actividades (u otras similares), mientras se encuentre bajo tratamiento con este medicamento o en caso necesario, se deben tomar las precauciones necesarias.**
- **El consumo de alcohol o de otras sustancias o medicamentos que tengan efecto depresor sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) pueden incrementar este efecto cuando se combinan con este producto, por lo cual debe evitarse la combinación de estas sustancias.**

- Hidrocodona puede generar hábito. Los pacientes deben tomar el medicamento solamente por el período prescrito, en las cantidades prescritas, y de forma no más frecuente a la ordenada.
- En pacientes con enfermedad renal o hepática, se recomienda hacer vigilancia y/o monitorización de los efectos de la terapia, incluyendo por ejemplo pruebas periódicas de control de la función renal y/o hepática.
- Los pacientes que reciben otros narcóticos, antihistamínicos, antipsicóticos, agentes ansiolíticos u otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) (incluyendo alcohol) de forma concomitante con Hidrocodona, pueden presentar una depresión mayor del SNC. Cuando se contempla terapia combinada, la dosis de uno o ambos agentes deben reducirse.
- Acetaminofén puede producir resultados falsos positivos para evaluaciones del ácido 5-hidroxiindolacético urinario.
- Aún no se dispone de datos o estudios concluyentes adecuados que permitan determinar si Hidrocodona o Acetaminofén tienen algún potencial para carcinogénesis, mutagénesis o impedimento de la fertilidad.
- Bebés que nacieron de madres que habían tomado opioides regularmente antes del parto serían físicamente dependientes. Los signos de abstinencia incluyen irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria incrementada, heces incrementadas, estornudos, bostezos, vómito y fiebre.
- Como con todos los narcóticos, la administración de este producto a la madre poco antes del parto puede resultar en algún grado de depresión respiratoria en el neonato, especialmente si se utilizan dosis altas.
- Uso geriátrico: Hidrocodona puede causar confusión e incremento de la sedación en los ancianos. En general, la selección de dosis para un paciente de edad avanzada debería ser cautelosa, usualmente comenzando con las dosis más bajas del rango de dosificación y manteniendo una monitorización continua.
- Hidrocodona y los principales metabolitos de Acetaminofén se excretan sustancialmente por el riñón. Por lo anterior, el riesgo de reacciones tóxicas puede ser mayor en pacientes con alteración de la función renal, como consecuencia de la acumulación del compuesto original y/o sus metabolitos en el plasma.

- Acetaminofén se ha asociado con casos de falla hepática aguda, algunas veces resultando en trasplante de hígado y muerte. La mayoría de los casos de daño hepático se asocian con el uso de Acetaminofén en dosis que exceden los 4000 mg por día, y frecuentemente involucran más de un producto que contiene Acetaminofén. El riesgo de falla hepática aguda es mayor en individuos con enfermedad hepática subyacente y en individuos que ingieren alcohol mientras toman Acetaminofén.
- Se han presentado informes de hipersensibilidad y anafilaxis (reacciones alérgicas severas) asociados con el uso de Acetaminofén. Señales críticas incluyen inflamación de la cara, boca y garganta, dificultad respiratoria, urticaria, rash, prurito y vómito. En caso de presentarse o sospecharse alguno de estos signos o síntomas, las tabletas de Hidrocodona y Acetaminofén deberán ser inmediatamente suspendidas y deberá buscar cuidado médico.
- En pacientes sensibles o en aquellos que hayan ingerido dosis altas, Hidrocodona puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis por la acción directa sobre el tallo cerebral centro respiratorio del cuerpo. Hidrocodona también puede afectar el centro que controla el ritmo respiratorio, y puede producir respiración irregular y/o periódica. Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad para elevar la presión del fluido cerebroespinal pueden aumentarse marcadamente en presencia de trauma o daño craneano, otras lesiones intracraneales o un incremento preexistente en la presión intracraneal.
- Adicionalmente, los narcóticos producen reacciones adversas que pueden enmascarar el curso clínico de pacientes con alteración o enfermedad cerebral. La administración de narcóticos puede enmascarar el diagnóstico o curso clínico de pacientes con condiciones abdominales agudas.
- Adicionalmente, se podría generar un mal uso y/o abuso. Hidrocodona se clasifica como una sustancia controlada. Los agonistas opioides tienen el potencial de abuso y son buscados por toxicómanos. Además las personas con enfermedades adictivas, están sujetos a desviación o mal uso

Reacciones Adversas:

Los principales eventos adversos presentados por los opioides son sensación de mareo, sedación, náuseas y vómito; y por parte del acetaminofén reacciones alérgicas, rash, trombocitopenia, agranulocitosis.

Otros eventos adversos asociados a la sobredosificación y administración prolongada son:

- **SNC:** somnolencia, confusión, letargia, impedimento del desempeño físico y mental, ansiedad, miedo, disforia, dependencia psíquica, cambios de humor.
- **Gastrointestinal:** estreñimiento.
- **Genitourinario:** espasmo uretral, espasmo de esfínteres vesicales y retención urinaria se han reportado con el uso de opiáceos.
- **Depresión respiratoria:** puede producirse relacionado con la dosis por acción directa sobre el centro respiratorio localizado en el tronco del encéfalo.
- **Sentidos especiales:** pacientes con sobredosis crónica reportaron pérdida permanente de la audición.
- **Dermatológicas:** rash, prurito.

Interacciones:

- Las comidas y el uso concomitante de algunos fármacos (ej. Anticolinérgicos) pueden retardar la absorción del acetaminofén, aunque su biodisponibilidad no se afecta.
- La eliminación del Acetaminofén puede incrementarse con algunos fármacos anticonvulsivantes (Barbitúricos, Carbamazepina y Fenitoína), pero se considera que este efecto no es clínicamente significativo a las dosis usuales del Acetaminofén.
- Se han reportado sangrados anormales en pacientes recibiendo fármacos antagonistas de la vitamina K al mismo tiempo.
- Se recomienda no consumir bebidas alcohólicas ya que podría incrementarse la incidencia de eventos adversos asociados a los opioides.
- La utilización concomitante con fármacos antidiarreicos y/o anticolinérgicos puede ocasionar estreñimiento severo y/o íleo paralítico.
- Se ha descrito potenciación severa e impredecible de los inhibidores de la MAO, cuando se utilizan concomitantemente con fármacos opioides.
- El uso concomitante de Hidrocodona con otros fármacos que tengan efectos depresores sobre el sistema nervioso central podría incrementar sus efectos adversos a este nivel, incluyendo hipotensión, sedación, coma, depresión respiratoria e incluso muerte; algunos ejemplos de fármacos son: ansiolíticos, sedantes, hipnóticos,

antidepresivos, algunos fármacos antipsicóticos, algunos fármacos anticonvulsivantes, otros agonistas opioides, relajantes musculares con efectos sedantes, antihistamínicos, entre otros.

3.

- Se debe tener precaución al administrar en compañía de fármacos inhibidores del citocromo P450 CYP3A4 ya que podría reducir el metabolismo de la Hidrocodona y en consecuencia incrementar sus concentraciones y eventos adversos; algunos ejemplos de fármacos con acción a este nivel son: amiodarona, atazanavir, darunavir, ritonavir, efavirenz, saquinavir, tamoxifen, quinolonas, macrólidos, fluconazol, fluoxetina, sertralina, itraconazol, ketoconazol, imatinib, indinavir, nifedipina, diltiazem, verapamilo, cloranfenicol, danazol, Jugo de Pomelo o Toronja, entre otros.
- De manera inversa, fármacos inductores hepáticos (como p. ej. algunos anticonvulsivantes) podrían reducir las concentraciones y por consiguiente la efectividad de la Hidrocodona.

Dosificación y Grupo Etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de Acetaminofén 325 mg + Hidrocodona bitartrato 7,5 mg, vía oral, es una tableta cada 4-6 horas, según necesidad.

Se recomienda que su consumo no se realice en compañía de alimentos.

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

No se recomienda ingerir más de doce tabletas en un mismo día.

Conservar en un contenedor resistente a la luz, bien sellado, con apertura a prueba de niños, a temperatura ambiente que no supere los 30°C.

Grupo etario: Adultos y niños mayores de 15 años.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.3.0.0.N30

Así mismo, la Sala recomienda negar la Información Para Prescribir puesto que no se ajusta a la dosificación aprobada en el presente concepto.

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

3.1.4.4 REGENESIS

Expediente : 20127796
Radicado : 2017070570 / 2017081558 / 2017177987
Fecha : 05/12/2017
Interesado : Exeltis S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Liconsa S.A.

Composición:

Cada cápsula de gelatin blanda contiene 450mg de Aceite de pescado 10 70, 2.04mg de Mononitrato de Tiamina, 1.87mg de Ribiflavina y 20.9mg de Nicotinamida

Forma Farmacéutica: Cápsulas de gelatina blanda

Indicaciones: Complemento multivitamínico prenatal

Contraindicaciones: Conocida hipersensibilidad a los componentes o derivados de productos marinos.

Precauciones y advertencias: La hipervitaminosis D puede causar calcificación excesiva de los huesos y tejidos blandos. El DHA no ha mostrado efectos adversos en los ensayos clínicos.

Reacciones adversas:

EPA /DHA

- Dolor abdominal o hinchazón
- Sangrado, leve
- Diarrea
- Fatiga

- Erupción
- Irritación de la piel o ardor (tópico)
- Somnolencia
- Trombocitopenia
- Toxicidad por vitamina A y D
- Efectos antitromboticos e incremento en el INR, cuando el omega 3 es consumido en altas dosis.

Vitamina B1

- Dermatológicas: Diaforesis, prurito, urticaria
- Gastrointestinal: Náusea
- Hematológico y oncológico: Hemorragia (en el tracto gastrointestinal)
- Neuromuscular y esquelético: Debilidad
- Respiratorio: Cianosis, edema faríngeo, edema pulmonar

Vitamina B2:

Comunes

- Oftálmicas: Visión borrosa (16% a 17%), defecto epitelial de la córnea (24% a 28%), pliegue de la aleta corneal (queratocono progresivo, 24%, ectasia corneal, 9%), opacidad corneal (64% a 71%)
- Ojo (17% a 26%), fotofobia (11% a 19%).

Serias

Oftálmicas: queratitis ulcerativa

Vitamina B3

Comunes

Dermatológica: Enrojecimiento (88%)

Gastrointestinal: Náuseas (4% a 9%), Vómitos (2% a 9%)

Serias

Hepática: Necrosis hepática, Hepatotoxicidad

Músculo-esquelético: Rabdomiolisis (Tratamiento combinado, 0,2%)

Vitamina B5

Diarrea

Vitamina B6

Comunes

Hematológicas: reducción del ácido fólico, en pacientes con homocistinuria recibiendo altas dosis de piridoxina (500 a 1500 miligramos diarios), no es clara la relación con la piridoxina.

Necrológico. Parestesias y somnolencia

Vitamina B8

Molestia gastrointestinal

La administración de anticonvulsivos puede afectar la absorción de biotina

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

Comunes

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

Vitamina B12

Comunes

- Musculoesqueléticos: artralgia (12%)
- Neurológicos: mareo (12%) y dolor de cabeza (12%)
- Respiratorio: nasofaringitis (12%)

Ascorbato de Calcio

- Gastrointestinal: Diarrea (con dosis altas)
- Hematológicos: Sobre carga de hierro (con dosis altas)
- Renal: nefrolitiasis (con dosis altas)

Vitamina D

Comunes

- Endocrinas, metabólicas: anomalía lipídica

- Otras: reacciones adversas a la vitamina D
- Serías:
- Endocrinas, metabólicas: hipervitaminosis D

Vitamina E

Serías

- Dermatológicas: Eritema multiforme
- Hemorragia
- Hepatotoxicidad
- Hemorragia retinal

Vitamina K

Frecuencia no definida:

- Cardiovascular: Enrojecimiento, hipertensión, hipotensión
- Dermatológicas: diaforesis, eritema, rash
- SNC: mareo
- Gastrointestinal: náuseas, disgeusia

Sulfato de Manganeso

• Luego de intoxicación con manganeso se han descrito cambios neurológicos y desordenes extra piramidales, debilidad muscular generalizada con deterioro del habla, insomnio, desequilibrio con el movimiento, rigidez de las extremidades, incoordinación, dificultad con movimientos finos, disminución de la libido o impotencia.

• Se han observado los siguientes eventos adversos luego de intoxicación con manganeso: temblor, parestesia, calambres, pérdida de memoria a corto plazo, incontinencia urinaria, gusto metálico, anorexia, nerviosismo, convulsiones, psicosis, dermatitis.

Sulfato de Cobre

- Altas dosis ingeridas accidentalmente de cobre han sido relacionadas con hepatotoxicidad
- Síntomas de Enfermedad de Wilson son producidos por acumulación de cobre en el cuerpo.
- Se ha reportado que tanto el exceso de cobre como su deficiencia puede jugar un papel en el desarrollo de Alzheimer y demencia

Yoduro de potasio

Comunes:

- Dermatológicas: rash,
- Gastrointestinal: irritación gastrointestinal
- Neurológicas: Parestesia

Serios:

- Endocrinos, metabólicos: el uso prolongado y excesivo produce coto, hipotiroidismo, adenoma tiroideo.
- Inmunológicos: reacciones de hipersensibilidad

Selenito de Sodio

- Sobre dosis de selenio ha sido asociado con perdida de cabellos, cambio en las uña, diarrea, dermatitis, sabor metálico en la boca, respiración olor a ajo, irritabilidad, fatiga y neuropatía periférica

Sulfato de Hierro

Comunes

- Gastrointestinales: constipación, nauseas, heces oscuras

Serios:

- Inmunológicos: reacción de hipersensibilidad (0.8%)

Sulfato de Zinc

Comunes

- Gastrointestinales: indigestión, náuseas y vomito

Interacciones:

DHA y EPA

El uso concomitante de altas dosis de Aceite de pescado y warfarina puede resultar en elevación del INR y aumentar el riesgo de sangrado.

Vitamina B1

Fluorouracil: La explosión concomitante de Fluorouracil-tiamina, puede resultar en reducción de los niveles de tiamina

Vitamina B2

No se conocen interacciones importantes

Vitamina B3

Estatinas incluyendo sinvastatina, rosuvastatina, lovastatina, atorvastatina: El Uso concomitante de estatinas -niacina puede resultar en un riesgo incrementado de miopatía y rabdomiolisis

Warfarina: el uso concomitante de Niacina- warfarina puede resultar en in riesgo aumentado de sangrado.

Vitamina B5

No se conocen interacciones importantes

Vitamina B6

Altretamina: el uso concomitante altretamina – piridoxina puede resultan en una reducción de la respuesta a la altretamina.

Levodopa: El uso concomitante de piridoxina y levodopa puede resultar en una disminución en la efectividad del levodopa.

Vitamina B8

No se conocen interacciones importantes

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

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

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

Fenitoina: el uso concomitante fenitoina y folatos puede resultar en una reducción de los niveles séricos de folatos, y en la reducción del la efectividad de la fenitoina.

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

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

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

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

Vitamina B12

Colchicina: el uso concomitante colchicina -cianocobalamina puede resultar en una reducción de la absorción de la cianocobalamina

Omeprazol: el uso concomitante de omeprazol y cianocobalamina puede resultar en reducción de la absorción de la cianocobalamina .

Ácido amino salicílico: el uso concomitante de ácido amino salicílico y cianocobalamina puede resultar en una reducción de la absorción de la cianocobalamina.

Ascorbato de Calcio:

Deferoxamina: El uso concomitante de ascorbato de calcio y Deferoxamina puede resultar en falla de la función cardíaca

Amigdalina: El uso concomitante de amigdalina y ascorbate de calcio puede incrementar el metabolismo de la amigdalina, conduciendo a un incremento de los niveles de cianuro

Indinavir: La administración concomitante de ascorbato con indinavir puede resultar en la disminución de la concentración plasmática de indinavir

Cianocobalamina: el uso concomitante de ácido ascórbico con cianocobalamina puede resultar en reducción de la cantidad de cianocobalamina disponible en sangre y depósito en el cuerpo

Antiácidos: La administración concomitante de ácido ascórbico y antiácidos puede resultar en toxicidad por aluminio (cambio en la personalidad, convulsiones, coma)

Vitamina D

Hidróxido de aluminio: Los análogos de vitamina D pueden aumentar la concentración sérica de hidróxido de aluminio. Específicamente, se puede aumentar la absorción de aluminio, lo que conduce a un aumento de las concentraciones séricas de aluminio.

Secuestrantes del ácido biliar: Puede disminuir la concentración sérica de los análogos de la vitamina D. Más específicamente, los secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina). Pueden perjudicar la absorción de los análogos de la vitamina D. La administración separada de estos agentes por varias horas minimiza el riesgo potencial de la interacción.

Sales de Calcio: Puede aumentar el efecto tóxico o eventos adversos de los Análogos de Vitamina D.

Glicósidos cardíacos: Los análogos de la vitamina D pueden aumentar el efecto arritmogénico de los glucósidos cardíacos.

Danazol: Puede aumentar el efecto hipercalcémico de los análogos de la vitamina D.

Orlistat: Puede disminuir la concentración sérica de los análogos de la vitamina D. Más específicamente, el orlistat puede perjudicar la absorción de los análogos de la vitamina D. Monitoree la respuesta clínica (incluyendo el calcio sérico) a los análogos orales de vitamina D si se usa con orlistat. Si se debe usar esta combinación, considere administrar el análogo de vitamina D al menos 2 horas antes o después del orlistat.

Sucralfato: La vitamina D Los análogos pueden aumentar la concentración sérica de sucralfato. Específicamente, se puede aumentar la absorción de aluminio a partir de sucralfato, lo que conduce a un aumento de la concentración sérica de aluminio.

Tiazida y Diuréticos Tiazídicos: Pueden aumentar el efecto hipercalcémico de los Análogos de la vitamina D.

Vitamina E

Warfarina: La administración concomitante de warfarina y vitamina E puede resultar en un incremento en el riesgo de sangrado

Colestipol: el uso concomitante de colestipol y vitamina E puede resultar la reducción de la efectividad de la vitamina E.

Orlistat: La administración conjunta de Vitamina E y orlistat puede resultar en una reducción de la efectividad de la vitamina E.

Vitamina K

Warfarina: el uso concomitante de fitomenadiona y warfarina puede resultar en un cambio o fluctuación del INR

Vitaminas liposolubles: el uso de vitamina K y vitaminas liposolubles podría resultar en un aumento de la absorción de vitaminas liposolubles

Sulfato de Manganeso

No se conocen interacciones importantes

Sulfato de Cobre

Zinc: Altas dosis de suplementación con zinc puede inhibir la absorción gastrointestinal de cobre

Yoduro de Potasio

Anticoagulantes orales: El uso concomitante de agentes antitiroideos y anticoagulantes orales puede resultar en una disminución de la efectividad de los anti coagulantes

Litio: El uso concomitante de Litio y yoduro de potasio puede genererr un incremento en el efecto hipotiroideo.

Selenito de Sodio

No se dispone de información de interacciones

Sulfato de Hierro

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

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

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

Norfloxacin, ofloxacin, tetraciclina, moxifloxacin, levofloxacin, doxiciclina, ciprofloxacina la administraci3n concomitante de hierro junto con alguno de estos antibi3ticos puede resultar en el reducci3n de la efectividad de estos antibi3ticos

Penicilamina; el uso concomitante de hierro y penicilamina puede generar una reducci3n de la efectividad de la penicilamina

Levotiroxina: la administraci3n conjunta de hierro y levotiroxina, puede conducir a hipotiroidismo.

Carbidopa, levodopa, metildopa: el uso concomitante de hierro y carbidopa, levodopa o metildopa puede resultar en una reducci3n potencial de la efectividad de estos medicamentos

Rabeprazol, lanzoprazol, esomeprazol, pantoprazol: el uso concomitante de hierro y Rabeprazol, lanzoprazol, esomeprazol o pantoprazol puede resultar en una reducci3n de la biodisponibilidad del hierro.

Bifosdonatos: El uso concomitante de hierro y bifosfonatos puede generar una reducci3n en la absorci3n de bifosfonatos

Colestiramina: la administraci3n concomitante de hierro y colestiramina puede resultar en una reducci3n de la efectividad del hierro

Sulfato de Zinc

Eltrombopag: el uso concomitante de Zinc y de etrombopag, puede resultar en la reducci3n de las concentraciones plasmáticas de eltrombopag.

Moxifloxacin, oxifloxacin, levofloxacin, enoxacin, ciprofloxacina, norfloxacin, tetraciclina, gatifloxacin: la administraci3n concomitante de zinc con algunos de los siguientes antibi3ticos: Moxifloxacin, oxifloxacin, levofloxacin, enoxacin, ciprofloxacina, norfloxacin, tetraciclina, gatifloxacin, puede resultar en la reducci3n de la efectividad de estos antibi3ticos.

Penicilamina: el uso concomitante de zinc y de penicilamina, puede resultar en una reducci3n de la absorci3n de zinc.

Cobre: El uso concomitante altas dosis de zinc y cobre puede resultar en una reducción de la absorción de zinc o de cobre

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: 1 cápsula al día

Condición de venta: Venta Libre

Historial comercial: N/A

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017012351 emitido mediante Acta No. 01 de 2017, numeral 3.1.4.1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la Evaluación farmacológica de la nueva asociación para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 01 de 2017 SEM, numeral 3.1.4.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia dado que las revisiones sistemáticas y recomendaciones internacionales anexadas no evidencian eficacia de los micronutrientes durante el embarazo para mejorar los desenlaces maternos y perinatales diferentes al ácido fólico y hierro. Adicionalmente, la vitamina D y el aceite de pescado pueden conducir a situaciones de riesgo injustificadas.

**3.1.4.5 ACETAMINOFEN 500mg + FENILEFRINA 10mg,
CLORFENIRAMINA 4 mg Y DEXTROMETORFANO 20mg**

Expediente : 20115055
Radicado : 2016130970 / 2017034661 / 2017176301
Fecha : 01/12/2017
Interesado : Procaps S.A

Composición: Cada capsula blanda contiene 500mg de acetaminofén + 10mg de Fenilefrina + 20mg de Dextrometorfano + 4mg de Clorfeniramina

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda de Gelatina

Indicaciones: Tratamiento sintomático del resfriado común. Coadyuvante en infecciones de vías respiratorias, para el tratamiento del resfriado común o influenza y para el alivio de la fiebre, la tos y congestión nasal.

Contraindicaciones: Contraindicado en menores de 12 años y pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula. Contraindicado en pacientes que estén tomando o hayan tomado en las últimas dos semanas, medicamentos con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). Contraindicado en personas con gastritis, úlcera péptica, presión arterial alta, personas con hipertrofia prostática, glaucoma, asma, diabetes mellitus, enfermedades cardíacas y de la tiroides

Advertencias y precauciones: Antes de tomar este producto, el paciente debe informar a su médico si es alérgico a cualquiera de sus ingredientes o si padece de cualquier otra alergia. Este producto puede contener ingredientes inactivos que pueden causar reacciones alérgicas u otros problemas. Evite las bebidas alcohólicas. El paciente debe informar al médico en caso de padecer problemas respiratorios (como asma, enfisema), diabetes, glaucoma, problemas cardíacos, presión arterial alta, problemas renales, enfermedad hepática, convulsiones, dolor estomacal problemas intestinales (por ejemplo, obstrucción, estreñimiento, úlceras), hipertiroidismo (tiroides hiperactiva), problemas para orinar (por ejemplo, dificultad para orinar debido a próstata agrandada, retención de orina). Se recomienda especial cuidado si padece diabetes, dependencia alcohólica, enfermedad hepática, fenilcetonuria (pku) o cualquier otra afección que requiera que limite / evite estas sustancias en su dieta. Advertencias: durante el embarazo, este medicamento debe usarse sólo cuando sea claramente necesario. Este medicamento puede pasar a la leche materna y pueden tener efectos indeseables en un lactante. Contiene metabisulfito de sodio que puede causar reacciones de hipersensibilidad especialmente en asmáticos. Use con precaución en pacientes que están tomando betabloqueadores u otros antihipertensivos, o antidepresivos tricíclicos.

Se debe tener extrema precaución en pacientes adultos mayores debido a que son más propensos a desarrollar toxicidad gastrointestinal, hepática, renal y en pacientes con cuadros demenciales por deterioro de la transmisión colinérgica.

No se debe utilizar Acetaminofén 500 mg, Fenilefrina 10 mg, Clorfeniramina 4 mg y Dextrometorfano 20 mg para la tos crónica o persistente (por ej. fumadores, pacientes con asma y enfisema) o cuando la tos está acompañada por secreción excesiva de moco

Reacciones adversas: Puede ocurrir somnolencia, mareos, visión borrosa, dolor de estómago, náuseas, nerviosismo, o sequedad en la boca, nariz, garganta. Si cualquiera de estos efectos persiste o empeoran, informe a su médico. Pueden presentarse síntomas de excitación del sistema nervioso central, como alteraciones del sueño, sequedad de boca, dolor abdominal, mareo, gastritis, urticaria, vómito. En dosis mayores puede causar depresión nerviosa, dificultad para respirar, alucinaciones, cefalea, taquicardia, anorexia, así como lesiones del hígado.

Interacciones: El uso diario y prolongado del acetaminofén puede potencializar el efecto anticoagulante de la warfarina y otras cumarinas, incrementando el riesgo de sangrado; dosis ocasionales no tienen efectos significativos.

Las potenciales interacciones del Dextrometorfano ocurren más frecuentemente en relación a su metabolismo por el citocromo CYP2D6. Sin embargo, no hay reportes de interacciones entre Dextrometorfano y el uso concomitante con Clorfeniramina. Otros fármacos o sustancias que compiten como sustratos por la acción de esta enzima puede aumentar o disminuir el metabolismo de estos fármacos. La duloxetina, fluoxetina, venlafaxina y paroxetina pueden aumentar y prolongar sus efectos al inhibir este citocromo. Se puede producir hipotensión, hiperpirexia, náuseas, mioclonias y coma (síndrome serotoninérgico) después de administrar concomitantemente inhibidores de la MAO con el Dextrometorfano. Cuando se coadministran depresores del sistema nervioso central, por ejemplo, alcohol, hipnóticos, sedantes y antidepresivos tricíclicos, con el Dextrometorfano puede presentarse un efecto aditivo.

La Clorfeniramina aumenta los efectos de la adrenalina y puede disminuir los efectos de las sulfonilureas y contrarrestar parcialmente la acción anticoagulante de la heparina. Puede potenciar el efecto sedante cuando se administra conjuntamente con otros depresores del SNC como alcohol, barbitúricos, tranquilizantes, somníferos o fármacos ansiolíticos.

La Fenilefrina debe ser usada con precaución en combinación con los inhibidores de la monoaminoxidasa que pueden prolongar e intensificar los efectos presores cardiacos de la Fenilefrina. Las combinaciones de productos que contienen

Fenilefrina y un broncodilatador simpaticomimético no deben ser usadas simultáneamente con la epinefrina u otro fármaco simpaticomimético debido a que se puede presentar taquicardia o arritmias. Los antidepresivos tricíclicos, la atropina, la guanetidina, los fármacos oxióticos pueden potenciar los efectos vasopresores de la Fenilefrina. Las fenotiazinas poseen algún efecto bloqueador α -adrenérgico, por lo tanto, la administración previa de una fenotiazina puede reducir el efecto presor y la duración de la acción de la Fenilefrina. Betabloqueadores y otros antihipertensivos: La Fenilefrina puede reducir la eficacia de beta-bloqueadores y medicamentos antihipertensivos. Se puede aumentar el riesgo de hipertensión y otros efectos secundarios cardiovasculares. El uso concomitante de Fenilefrina con digoxina o glucósidos cardiacos puede aumentar el riesgo de presentar ritmo cardiaco irregular o ataque cardiaco.

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: Adultos y niños mayores de 12 años: 1 cápsula cada 6 u 8 horas, hasta un máximo de 4 cápsulas en 24 horas, por no más de 5 días. No exceder la dosis recomendada.

Condición de venta: Venta Libre

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición frente a la resolución No. 2017048231 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva asociación, nueva forma farmacéutica y nueva concentración 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.

3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1 CEFAZOLINA INYECCIÓN

Expediente : 20137215
Radicado : 2017171764
Fecha : 24/11/2017
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

Composición:

Cada 50 mL de solución contienen Cefazolina sódica equivalente a 1 g de Cefazolina (20 mg/ mL).

Cada 100 mL de solución contienen Cefazolina sódica equivalente a 2 g de Cefazolina (20 mg/ mL).

Forma farmacéutica: Solución inyectable (congelada)

Indicaciones: Cefazolina Inyección está indicada en el tratamiento de las siguientes infecciones debidas a microorganismos susceptibles:

Infecciones del tracto respiratorio:

Debidas a *S. pneumoniae*, especies de *Klebsiella*, *H. influenzae*, *S. aureus* (sensible a la penicilina y resistente a la penicilina) y estreptococos beta-hemolíticos del grupo A.

Infecciones del tracto urinario:

Debidas a *E. coli*, *P. mirabilis*, especies de *Klebsiella* y algunas cepas de enterobacter y enterococos.

Infecciones de la piel y la estructura de la piel:

Debidas a *S. aureus* (sensible a la penicilina y resistente a la penicilina), estreptococos beta-hemolíticos del grupo A, y otras cepas de estreptococos.

Infecciones de las vías biliares:

Debidas a *E. coli*, varias cepas de estreptococos, *P. mirabilis*, especies de *Klebsiella* y *S. aureus*.

Infecciones óseas y articulares:

Debidas a *S. aureus*.

Infecciones genitales:

(por ejemplo, prostatitis, epididimitis) debidas a E. coli, P. mirabilis, especies de Klebsiella y algunas cepas de enterococos.

Septicemia:

Debida a S. pneumoniae, S. aureus (sensible a la penicilina y resistente a la penicilina), P. mirabilis, E. coli y especies de Klebsiella.

Endocarditis:

Debidas a S. aureus (sensible a la penicilina y resistente a la penicilina), y al grupo de estreptococos A beta-hemolíticos.

Profilaxis perioperatoria:

La administración profiláctica de cefazolina antes de la operación, durante la operación, y después de la operación puede reducir la incidencia de ciertas infecciones postoperatorias en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos que se clasifican como contaminados o potencialmente contaminados (por ejemplo, histerectomía vaginal, y colecistectomía en pacientes de alto riesgo, tales como los mayores de 70 años, con colecistitis aguda, ictericia obstructiva o cálculos biliares del conducto común).

El uso perioperatorio de cefazolina también puede ser eficaz en pacientes quirúrgicos en los que la infección en el sitio operatorio podría presentar un riesgo grave (por ejemplo, durante la cirugía a corazón abierto y artroplastia protésica).

Contraindicaciones: La Cefazolina está contraindicada en pacientes con alergia conocida al grupo de antibióticos cefalosporínicos.

Las soluciones que contienen dextrosa pueden estar contraindicadas en pacientes con alergia conocida al maíz o a los productos de maíz

Precauciones y advertencias:

Precauciones

General

El uso prolongado de cefazolina puede resultar en el crecimiento excesivo de organismos no susceptibles. Es esencial la cuidadosa observación clínica del paciente.

Cuando la cefazolina se administra a pacientes con baja producción de orina a causa de insuficiencia renal, se requiere una dosis diaria inferior.

Como con otros antibióticos beta-lactámicos, pueden ocurrir convulsiones si se administran dosis inadecuadamente altas a pacientes con insuficiencia renal.

La Cefazolina, como con todas las cefalosporinas, se debe prescribir con precaución en individuos con una historia de enfermedad gastrointestinal, particularmente colitis.

Las cefalosporinas pueden estar asociadas con una caída en la actividad de protrombina. Aquellos en riesgo incluyen pacientes con insuficiencia renal o hepática o mal estado nutricional, así como pacientes que recibieron un tratamiento prolongado de terapia antimicrobiana, y pacientes previamente estabilizados en la terapia anticoagulante. El tiempo de protrombina debe ser monitoreado en pacientes de riesgo exógeno y administración de vitamina K como se indica.

Al igual que con otras soluciones que contienen dextrosa, la Cefazolina Inyección debe prescribirse con precaución en pacientes con diabetes mellitus subclínica manifiesta o conocida o intolerancia a los carbohidratos por cualquier motivo.

La prescripción de cefazolina en ausencia de una infección bacteriana demostrada o muy sospechada o una indicación profiláctica, es poco probable que proporcione beneficio para el paciente y aumenta el riesgo del desarrollo de bacterias resistentes a los medicamentos.

Interacciones con medicamentos

El Probenecid puede disminuir la secreción tubular renal de las cefalosporinas cuando se usan simultáneamente, dando como resultado niveles de cefalosporina en sangre aumentados y más prolongados.

Interacciones Droga/ Pruebas de Laboratorio

Una reacción positiva falsa de la glucosa en la orina puede ocurrir con la solución de Benedict, la solución de Fehling o con Clinitest® tabletas, pero no con las pruebas basadas en enzimas tales como Clinistix®.

Las pruebas directas e indirectas de antiglobulina (Coombs) han dado positivas; esto también puede ocurrir en los recién nacidos cuyas madres recibieron cefalosporinas antes del parto.

Información para los pacientes

Se debe avisar a los pacientes que los fármacos antibacterianos incluyendo cefazolina sólo deben usarse para tratar infecciones bacterianas. Ellos no tratan infecciones virales (por ejemplo, el resfriado común). Cuando se prescribe cefazolina para tratar una infección bacteriana, los pacientes deben ser informados de que a pesar de que es común a sentirse mejor temprano en el curso del tratamiento, el medicamento debe tomarse exactamente como fue indicado. Saltarse dosis o no completar el tratamiento completo de la terapia puede: (1) disminuir la eficacia del tratamiento inmediato, y (2) aumentar la probabilidad de que las bacterias desarrollen resistencia y no sean tratable por cefazolina u otros fármacos antibacterianos en el futuro.

Carcinogénesis / Mutagénesis

No se han realizado estudios de mutagenicidad y estudios a largo plazo en animales para determinar el potencial carcinogénico de cefazolina.

Embarazo

Efectos teratogénicos

Embarazo Categoría B

Se han realizado estudios de reproducción en ratas, ratones y conejos a dosis de hasta 25 veces la dosis humana y no han revelado evidencia de disminución de la fertilidad o daño al feto debidos a la cefazolina. Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, este fármaco debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Trabajo de parto y parto

Cuando se ha administrado cefazolina antes de una cesárea, los niveles del fármaco en la sangre del cordón umbilical han sido de aproximadamente de un cuarto a un tercio de los niveles de fármaco maternos. El fármaco no parece tener un efecto adverso sobre el feto.

Madres lactantes

La Cefazolina está presente en muy bajas concentraciones en la leche de las madres lactantes. Se debe tener precaución cuando se administra cefazolina a una mujer lactante.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia para su uso en bebés prematuros y recién nacidos. Para la dosis recomendada en pacientes pediátricos mayores de 1 mes.

Uso geriátrico

De los 920 sujetos que recibieron cefazolina en estudios clínicos, 313 (34%) tenían 65 años y más, mientras que 138 (15%) fueron de 75 años y más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y jóvenes, pero no puede ser descartado la mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

Esta droga se sabe que se excreta principalmente por el riñón, y el riesgo de reacciones tóxicas a este fármaco puede ser mayor en pacientes con función renal alterada. Dado que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener la función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y puede ser útil para controlar la función renal.

Advertencias

Antes de iniciar la terapia con cefazolina, se debe hacer una consulta cuidadosa para determinar si el paciente anteriormente ha tenido reacciones de hipersensibilidad a cefazolina, cefalosporinas, penicilinas u otras drogas. Si este producto se da a pacientes sensibles a penicilina, se deberá tener cuidado porque la hipersensibilidad cruzada entre antibióticos beta-lactámicos se ha documentado

claramente y puede ocurrir en hasta el 10% de pacientes con historial de alergia a penicilina. Si ocurre una reacción alérgica a la cefazolina, interrumpa el tratamiento con el medicamento. Las reacciones de hipersensibilidad aguda serias pueden requerir tratamiento con epinefrina y otras medidas de emergencia, incluyendo oxígeno, líquidos intravenosos, antihistaminos intravenosos, corticosteroides, amins presoras y manejo de vías respiratorias, según se indique clínicamente.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo la cefazolina, y puede variar en severidad desde leve a potencialmente fatal. Por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que presenten diarrea posterior a la administración de agentes antibacterianos.

El tratamiento con agentes antibacterianos altera la flora normal del colon y puede permitir el sobrecrecimiento de clostridia. Los estudios indican que una toxina producida por *Clostridium difficile* es una causa primaria de “colitis asociada a antibióticos.”

Una vez establecido el diagnóstico de colitis pseudomembranosa, deben iniciarse medidas terapéuticas. Los casos leves de colitis pseudomembranosa responden generalmente a la sola interrupción del fármaco. En los casos moderados a graves, se debe considerar el manejo con fluidos y electrolitos, suplementos de proteínas, y el tratamiento con un fármaco antibacteriano por vía oral clínicamente eficaz contra colitis por *C. difficile*

Reacciones adversas:

Se han notificado las siguientes reacciones:

Gastrointestinal

Diarrea, candidiasis oral (afta oral), vómitos, náuseas, calambres de estómago, anorexia, y colitis pseudomembranosa. El inicio de los síntomas de colitis pseudomembranosa puede ocurrir durante o después del tratamiento antibiótico. Se han reportado en raras ocasiones náuseas y vómito.

Alérgica

Anafilaxis, eosinofilia, picazón, fiebre medicamentosa, erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson.

Hematológica

Neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, trombocitemia.

Hepática

Se ha observado aumento transitorio en SGOT, SGPT, y en los niveles de fosfatasa alcalina. Al igual que con otras cefalosporinas, se han recibido informes de hepatitis.

Renal

Al igual que con otras cefalosporinas, se han recibido informes de aumento de los niveles de BUN y creatinina, así como insuficiencia renal.

Reacciones Locales

Raros casos de flebitis se han reportado en el sitio de la inyección. Se ha producido alguna induración.

Otras Reacciones

Prurito genital y anal (incluyendo prurito vulvar, moniliasis genital, y vaginitis).

Interacciones:

Interacciones con medicamentos

El Probenecid puede disminuir la secreción tubular renal de las cefalosporinas cuando se usan simultáneamente, dando como resultado niveles de cefalosporina en sangre aumentados y más prolongados.

Interacciones Droga/ Pruebas de Laboratorio

Una reacción positiva falsa de la glucosa en la orina puede ocurrir con la solución de Benedict, la solución de Fehling o con CLINITEST® tabletas, pero no con las pruebas basadas en enzimas tales como CLINISTIX®.

Las pruebas directas e indirectas de antiglobulina (Coombs) han dado positivas; esto también puede ocurrir en los recién nacidos cuyas madres recibieron cefalosporinas antes del parto

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis usual en Adultos:

Tipo de Infección	Dosis	Frecuencia
Infecciones moderadas a severas	500 mg a 1 g	Cada 6 a 8 horas
Infecciones leves causadas por cocos grampositivos susceptibles	250 mg a 500 mg	Cada 8 horas
Infecciones urinarias agudas y sin complicaciones	1 g	Cada 12 horas
Neumonía neumococcica	500 mg	Cada 12 horas
Infecciones graves y potencialmente mortales (por ejemplo endocarditis, septicemia) *	1 g a 1.5 g	Cada 6 horas

*En casos raros, se han usado dosis de hasta 12 gramos de cefazolina por día-

Uso profiláctico perioperatorio

Para prevenir la infección postoperatoria en cirugía contaminada o potencialmente contaminada, las dosis recomendadas son:

- 1 o 2 gramos administrados por vía intravenosa ½ hora a 1 hora antes del inicio de la cirugía.
- Para procedimientos quirúrgicos largos (por ejemplo, 2 horas o más), 500 mg a 1 gramo administrados por vía intravenosa durante la cirugía (administración modificada en función de la duración del procedimiento quirúrgico).
- 500 mg a 1 gramo administrados por vía intravenosa cada 6 a 8 horas durante 24 horas después de la operación.

Es importante que (1) la dosis preoperatoria se administre sólo (½ a 1 hora) antes del comienzo de la cirugía para que los niveles adecuados de antibióticos estén presentes en el suero y en los tejidos en el momento de la incisión quirúrgica inicial; y

(2) si es necesario, se administre cefazolina a intervalos apropiados durante la cirugía para proporcionar niveles suficientes del antibiótico en los momentos esperados de mayor exposición a organismos infecciosos.

En la cirugía, donde la aparición de la infección puede ser particularmente devastadora (por ejemplo, cirugía a corazón abierto y artroplastia protésica), la administración profiláctica de cefazolina puede continuarse durante 3 a 5 días después de la finalización de la cirugía.

Ajuste de la Dosis en Pacientes con Función Renal Reducida

La cefazolina se puede utilizar en pacientes con función renal reducida con los siguientes ajustes de dosis:

A los pacientes con una depuración de creatinina de 55 ml / min. o mayor o una creatinina sérica de 1,5 mg% o menos se les pueden dar dosis completas. A los pacientes con tasas de aclaramiento de creatinina de 35 y 54 ml / min. o creatinina sérica de 1,6 a 3,0 mg% también se les puede administrar dosis completas pero la dosis debe limitarse a intervalos de al menos 8 horas. A los pacientes con tasas de aclaramiento de creatinina de 11 y 34 ml / min. o creatinina sérica de 3.1 a 4.5 mg% se les debe dar la mitad de la dosis habitual cada 12 horas. A los pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina de 10 ml / min. o menos o creatinina sérica de 4,6 mg% o mayor se los debe dar la mitad de la dosis habitual cada 18 a 24 horas. Todas las recomendaciones de dosificación reducidos se aplican después de una dosis de carga inicial adecuada a la gravedad de la infección. En pacientes sometidos a diálisis peritoneal la administración intraperitoneal de cefazolina es generalmente bien tolerada.

Dosis pediátrica

En pacientes pediátricos, una dosis diaria total de 25 a 50 mg por kg (aproximadamente 10 a 20 mg por libra) de peso corporal, dividida en 3 o 4 dosis iguales, es efectiva para la mayoría de las infecciones leves a moderadamente graves. La dosis diaria total puede aumentarse a 100 mg por kg (45 mg por libra) de peso corporal para infecciones graves. Como no se ha establecido la seguridad para el uso en recién nacidos prematuros y en recién nacidos, no se recomienda el uso de cefazolina en estos pacientes.

Guía de Dosificación Pediátrica					
Peso		25 mg/kg/día Dividido en 3 dosis		25 mg/kg/día Dividido en 4 dosis	
Libras	Kg	Dosis única aproximada mg/q8h	Vol (mL) necesarios con dilución de 125 mg/mL	Dosis única aproximada mg/q6h	Vol (mL) necesarios con dilución de 125 mg/mL

10	4.5	40 mg	0.35 mL	30 mg	0.25 mL
20	9.0	75 mg	0.60 mL	55 mg	0.45 mL
30	13.6	115 mg	0.90 mL	85 mg	0.70 mL
40	18.1	150 mg	1.20 mL	115 mg	0.90 mL
50	22.7	190 mg	1.50 mL	140 mg	1.10 mL

Guía de Dosificación Pediátrica					
Peso		50 mg/kg/día Dividido en 3 dosis		50 mg/kg/día Dividido en 4 dosis	
Libras	Kg	Dosis única aproximada mg/q8h	Vol (mL) necesarios con dilución de 225 mg/mL	Dosis única aproximada mg/q6h	Vol (mL) necesarios con dilución de 225 mg/mL
10	4.5	75 mg	0.35 mL	55 mg	0.25 mL
20	9.0	150 mg	0.70 mL	110 mg	0.50 mL
30	13.6	225 mg	1.00 mL	170 mg	0.75 mL
40	18.1	300 mg	1.35 mL	225 mg	1.00 mL
50	22.7	375 mg	1.70 mL	285 mg	1.25 mL

En pacientes pediátricos con insuficiencia renal de leve a moderada (depuración de creatinina de 70 a 40 ml / min), el 60 por ciento de la dosis diaria normal administrada en dosis iguales por cada 12 horas debería ser suficiente.

En pacientes con insuficiencia moderada (depuración de creatinina de 40 a 20 ml / min), el 25 por ciento de la dosis diaria normal administrada en dosis iguales por cada 12 horas debería ser adecuada. Los pacientes pediátricos con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina de 20 a 5 ml / min) pueden recibir un 10 por ciento de la dosis diaria normal cada 24 horas. Todas las recomendaciones de dosificación se aplican después de una dosis de carga inicial.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Embarazo Categoría B

Este fármaco debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Trabajo de parto y parto

El fármaco no parece tener un efecto adverso sobre el feto.

Madres lactantes

Se debe tener precaución cuando se administra cefazolina a una mujer lactante.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia para su uso en bebés prematuros y recién nacidos. Para la dosis recomendada en pacientes pediátricos mayores de 1 mes.

Uso geriátrico

No puede ser descartada la mayor sensibilidad de algunos individuos mayores. Dado que los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de tener la función renal disminuida, se debe tener cuidado en la selección de la dosis, y puede ser útil controlar la función renal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: Este producto está registrado en Estados Unidos. Las indicaciones propuestas para el producto son las mismas que figuran en el inserto aprobado por la FDA.

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
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017098748

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que si bien la Cefazolina 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 solución 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.

3.1.5.2 NITYR COMPRIMIDOS 2 MG NITYR COMPRIMIDOS 5 MG NITYR COMPRIMIDOS 10 MG

Expediente : 20138059
Radicado : 2017180907
Fecha : 12/12/2017
Interesado : Axon Pharma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada comprimido contiene 2 mg de Nitisinona,
Cada comprimido contiene 5 mg de Nitisinona,
Cada comprimido contiene 10 mg de Nitisinona

Forma farmacéutica: Comprimido

Indicaciones: Nitisinona está indicada para el tratamiento de pacientes con diagnóstico confirmado, clínico, genético y paraclínico de tirosinemia tipo 1 (HT1) incluyendo al menos niveles de tirosina y succinil acetona. Este medicamento debe usarse junto con una dieta baja en proteínas, tirosina y fenilalanina.

Este producto debe ser prescrito y supervisado por un especialista en el manejo de pacientes con enfermedades metabólicas, y se debe realizar un seguimiento regular con revisiones periódicas de la evolución del paciente que permita establecer la calidad, eficacia y seguridad de la respuesta

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Las madres que reciben Nitisinona no deben amamantar.

Precauciones y advertencias:

1. Niveles plasmáticos elevados de tirosina, Síntomas oculares, Retraso del Desarrollo y Placas Hiperqueratóticas Nitisinona es un inhibidor de la 4-hidroxifenil-piruvato dioxigenasa, una enzima en la vía metabólica de la tirosina. Por lo tanto, el tratamiento con Nityr puede causar un aumento en los niveles plasmáticos de tirosina en pacientes con HT-1. Mientras tome Nityr mantenga en forma concomitante la reducción en la dieta de tirosina y fenilalanina. No ajuste la

dosis de Nityr para disminuir la concentración plasmática de tirosina. Mantenga los niveles plasmáticos de tirosina bajo 500 micromol/L. La restricción inadecuada de la ingesta de tirosina y fenilalanina puede generar aumentos en los niveles plasmáticos de tirosina y niveles más altos de 500 micromol / L pueden generar lo siguiente:

- En pacientes tratados con Nitisinona se han reportado síntomas y signos oculares incluyendo úlceras corneales, opacidades corneales, queratitis, conjuntivitis, dolor de ojo y fotofobia.

Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento con Nityr se debiera hacer un examen oftalmológico incluyendo el examen slit-lamp. Los pacientes que desarrollan fotofobia, dolor de ojo o signos de inflamación tales como enrojecimiento, hinchazón o ardor de ojos durante el tratamiento con Nityr debieran volver a examinarse con el examen slit-lamp y medir inmediatamente las concentraciones plasmáticas de tirosina.

- Grados variables de discapacidad intelectual y retraso en el desarrollo. En aquellos pacientes tratados con Nityr que muestran un cambio abrupto en el estado neurológico, realice una evaluación de laboratorio clínico que incluya la medición de los niveles plasmáticos de tirosina.
- Placas hiperqueratósicas dolorosas en las plantas y las palmas.

En aquellos pacientes con HT-1 tratados Nityr y que están con restricciones dietéticas y que desarrollan niveles de tirosina plasmática elevados, evaluar la ingesta dietaria de tirosina y fenilalanina

2. Leucopenia y Trombocitopenia severa

En estudios clínicos, los pacientes tratados con otra formulación oral de Nitisinona y restricción dietaria desarrollaron leucopenia transitoria (3%), trombocitopenia (3%) o ambos (1,5%). Un paciente que desarrolló leucopenia y trombocitopenia mejoró después de que la dosis de Nitisinona se redujo de 1 mg/kg a 0,5 mg/kg dos veces al día. Ningún paciente desarrolló infecciones o sangrado como resultado de los episodios de leucopenia y trombocitopenia. Monitorear los recuentos de plaquetas y glóbulos blancos durante el tratamiento con Nityr.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más graves notificadas durante el tratamiento con Nitisinona fueron trombocitopenia, leucopenia, porfiria y molestias oculares/visuales asociadas con niveles elevados de tirosina. 14 pacientes experimentaron eventos oculares/visuales. La duración de los síntomas varió de 5 días a 2 años. 6 pacientes presentaron trombocitopenia, 3 de los cuales tenían

recuentos de plaquetas 30.000/microL o menores. En 4 pacientes con trombocitopenia, los recuentos de plaquetas regresaron gradualmente a la normalidad (duración hasta 47 días) sin cambio en la dosis de nitisinona. Ningún paciente desarrolló infecciones o sangrado como resultado de los episodios de leucopenia y trombocitopenia. Las reacciones adversas más graves notificadas durante el tratamiento con nitisinona fueron trombocitopenia, leucopenia, porfiria y afecciones oculares / visuales asociadas con niveles elevados de tirosina. Catorce pacientes experimentaron eventos oculares/visuales. La duración de los síntomas varió de 5 días a 2 años. 6 pacientes presentaron trombocitopenia, de los cuales 3 tuvieron recuentos de plaquetas 30.000/microL o menores. En 4 pacientes con trombocitopenia, los recuentos de plaquetas regresaron gradualmente a la normalidad (duración hasta 47 días) sin cambio en la dosis de Nitisinona. Ningún paciente desarrolló infecciones o sangrado como resultado de los episodios de leucopenia y trombocitopenia.

Los pacientes con HT-1 tienen un mayor riesgo de desarrollar crisis porfíricas, neoplasias hepáticas e insuficiencia hepática que requieren un trasplante hepático. Estas complicaciones de HT-1 se observaron en pacientes tratados con Nitisinona durante una mediana de 22 meses durante el ensayo clínico (trasplante hepático 13%, insuficiencia hepática 7%, neoplasias hepáticas malignas 5%, neoplasias hepáticas benignas 3%, porfiria 1%).

Las reacciones adversas notificadas en menos del 1% de los pacientes incluyeron muerte, convulsiones, tumor cerebral, encefalopatía, hiperquinesia, cianosis, dolor abdominal, diarrea, enantema, hemorragia gastrointestinal, melena, enzimas hepáticas elevadas, agrandamiento del hígado, hipoglicemia, septicemia y bronquitis.

Interacciones:

Si Nityr es co-administrado con fármacos que son metabolizados por CYP2C9, puede ser necesario supervisión adicional debido a un potencial aumento de exposición sistémica de estas drogas. El riesgo es dependiente del sustrato 2C9 particular y su perfil de reacción adversa

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis de inicio recomendada de Nityr es 0,5 mg/kg oral 2 veces al día. Redondear hasta la dosis más cercana que pueda administrarse utilizando las dosis de los comprimidos disponibles.

Titular la dosis para cada paciente individualmente según necesidad basándose en la respuesta bioquímica y/o clínica.

Para pacientes, incluyendo pacientes pediátricos, que tengan dificultad para tragar los comprimidos intactos, Nityr puede ser desintegrada en agua y administrada usando una jeringa. Si los pacientes pueden tragar alimentos semi-sólidos, Nityr puede ser molido y mezclado con puré de manzana. La administración de Nityr con otros líquidos o alimentos no ha sido estudiada y no se recomienda.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: Actualmente, la nitisinona se comercializa como Nityr® Comprimidos en los Estados Unidos de América (EE. UU.) y Canadá

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. 2017180907
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017180907

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.

3.1.5.3 PREDNISOLONA

Expediente : 20138039
Radicado : 2017180794
Fecha : 12/12/2017
Interesado : Novamed S.A.

Composición:

- Cada 100 mL contiene 1,343 g/100mL de Fosfato sódico de Prednisolona USP equivalente a Prednisolona base 1,0 g /100 mL
- Cada 5 mL contiene fosfato Sódico de prednisolona equivalente a 50 mg / 5mL de prednisolona base, excipientes c.s.

Forma farmacéutica: Suspensión

Indicaciones: Terapia corticosteroide

Contraindicaciones: Infecciones fúngicas o de cualquier etiología no controladas, hipersensibilidad a la prednisolona o cualquiera de sus excipientes. Úlcera péptica, tuberculosis localizada, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión arterial. Osteoporosis, diabetes, psicosis o antecedentes de los mismos.

Precauciones y advertencias: Durante una terapia corticosteroide prolongada puede ocurrir supresión suprarrenal además de atrofia y supresión de la secreción de corticotropina. La duración del tratamiento y la dosis parecen ser factores importantes para determinar la supresión del eje hipófisis-suprarrenal y responden al estrés de la suspensión del tratamiento esteroide. La labilidad del paciente a la supresión es también variable. Algunos pacientes recobran la función normal rápidamente, en otros la producción de hidrocortisona en respuesta al estrés de infecciones, cirugías o accidentes puede ser insuficiente y resultar en la muerte. Por ello la suspensión de los corticoides debe ser gradual. La suspensión abrupta de la terapia corticosteroide puede precipitar una falla suprarrenal aguda. En algunos casos los síntomas de la suspensión pueden asemejarse a una recaída clínica de la patología por la cual el paciente recibió la terapia con corticosteroides. Debido a que la prednisolona muestra actividad retenedora de sodio, un signo temprano frecuente de sobredosificación de hidrocortisona (por ejemplo, aumento de peso debido a retención de líquidos) no es un signo confiable de sobredosis de prednisolona. Por ello los niveles recomendados de dosificación no deben ser excedidos, y todos los pacientes medicados con prednisolona deben estar bajo vigilancia médica estricta. Todas las precauciones pertinentes al uso de la hidrocortisona aplican para la prednisolona. Usar con precaución en las siguientes situaciones: Pacientes con alteraciones de la función hepática, esto implica que puede requerirse reducción de la dosis. En el tratamiento de una enfermedad hepática crónica activa con la medicación, las reacciones adversas mayores como colapso espinal, diabetes, hipertensión, cataratas y síndrome de Cushing ocurren en aproximadamente un 30 %. Colitis ulcerativa inespecífica, si hay la probabilidad de una perforación subyacente, absceso u otra infección piógena. La precaución también debe aplicarse para uso en diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, úlcera péptica activa o latente, insuficiencia renal, hipertensión y miastenia gravis, cuando los esteroides son usados como única terapia o terapia accesoria. Usar con precaución en pacientes con epilepsia, diabetes mellitus, uremia y en la presencia de disminución de la reserva cardiaca o falla cardiaca congestiva. La posibilidad de desarrollar osteoporosis puede ser una consideración importante para iniciar y mantener la terapia corticosteroide, especialmente en mujeres

postmenopáusicas. El riesgo de hemorragia gastrointestinal o úlcera se aumenta si hay consumo de alcohol concomitante. Los corticosteroides pueden enmascarar algunos signos de infección (como fiebre e inflamación) y pueden aparecer nuevas infecciones durante su uso. Puede haber una resistencia y dificultad para localizar la infección cuando se usan corticosteroides. La susceptibilidad a la infección no es específica para ningún patógeno bacteriano o micótico. Los pacientes no deben ser vacunados con vacunas vivas durante la terapia corticoide. Otros procedimientos de inmunización no deben ser iniciados en pacientes con terapia corticosteroide, especialmente en altas dosis, por los posibles riesgos de complicaciones neurológicas o la ausencia de respuesta de anticuerpos. Solo se pueden iniciar los tratamientos de inmunización en pacientes que están recibiendo terapia corticosteroide de reemplazo. Los niños que reciben medicamentos inmunosupresores, son más susceptibles a las infecciones que los niños sanos. La varicela y el sarampión por ejemplo pueden tener un curso más severo o incluso fatal en niños con terapia inmunosupresora con corticosteroides. En estos niños o en adultos que no han tenido la enfermedad, se debe tener particular cuidado en evitar la exposición. Si se exponen, la terapia con inmunoglobulina para varicela zóster o inmunoglobulinas en pool intravenoso, son apropiadas. Si se desarrolla la varicela se debe considerar el tratamiento con antivirales. Pacientes con tuberculosis activa o latente no deben recibir prednisolona, excepto concomitantemente con el tratamiento tuberculostático, pues puede ocurrir una reactivación de la enfermedad. La quimioprofilaxis está indicada durante la terapia corticosteroide prolongada.

Precauciones previas al inicio de la terapia: Durante regímenes largos de tratamiento, se deben realizar estudios metabólicos y de laboratorio. La retención de líquidos debe ser vigilada por un balance de líquidos y peso diarios. La ingesta de sodio puede ser necesario reducirla a menos de 1 gr diario, y pueden requerirse suplementos de potasio

Reacciones adversas:

Uso en niños: Las terapias de larga duración en niños deben ser cuidadosamente evaluadas por la potencialidad de reacciones adversas serias como obesidad, retardo del crecimiento pondo-estatural osteoporosis y supresión suprarrenal. **Uso en anciano** Es recomendado el uso con precaución pues son más susceptibles de reacciones adversas.

Es poco probable que la administración a corto plazo de prednisolona, incluso en dosis masivas, produzca efectos nocivos. La mayoría de las reacciones adversas de los corticosteroides son las resultantes de la suspensión o por el uso prolongado de dosis elevadas.

Reacciones más comunes.

Gastrointestinales: Los efectos gastrointestinales adversos de los corticosteroides incluyen náuseas, vómitos, anorexia (que puede resultar en la pérdida de peso), aumento del apetito (que puede resultar en el aumento de peso), diarrea o estreñimiento, distensión abdominal e irritación gástrica.

Cardiovasculares: La actividad mineralocorticoide de un esteroide puede conducir a la retención de sal y agua, que también puede dar lugar a hipertensión. La hipotasemia puede dar lugar a arritmias y paro cardíaco.

Neurológicas: Los efectos adversos neurológicos incluyen dolor de cabeza, vértigo, insomnio, inquietud y aumento de la actividad motora, neuropatía isquémica, alteraciones del EEG y convulsiones. Las dosis grandes pueden causar cambios conductuales y de personalidad que van desde nerviosismo, euforia o cambios de humor a episodios psicóticos que pueden incluir tanto los estados maníacos y depresivos, estados paranoides y psicosis tóxicas agudas. Ya no se cree que los problemas psiquiátricos anteriores predisponen a los trastornos del comportamiento durante la terapia con glucocorticoides. A la inversa, la ausencia de una historia de enfermedad psiquiátrica no es garantía contra la aparición de la psicosis durante la terapia hormonal.

Dermatológicas: efectos adversos dermatológicos de los corticosteroides incluyen alteración de la cicatrización de heridas, plétora facial, aumento de la sudoración, contusión fácil, hirsutismo, una erupción acneiforme en la cara, pecho y espalda, estrías de color rojo en los muslos, las nalgas y los hombros. Varios meses de tratamiento con dosis altas a menudo pueden resultar en el adelgazamiento de la piel, las manifestaciones cutáneas de hipersensibilidad a los corticosteroides incluyen urticaria y / o dermatitis alérgica, urticaria y angioedema. La púrpura inducida por corticosteroides se asemeja a la púrpura senil. Esta púrpura por lo general se produce en superficies de extensión, dorso de la mano, y la cara radial del antebrazo.

Endocrinas: Los efectos endocrinos de los glucocorticoides implican diversas maneras el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal; la paratiroides y la tiroides. También hay efectos metabólicos, que implican principalmente los hidratos de carbono. La supresión del crecimiento puede ocurrir en niños. El síndrome de Cushing puede resultar de la elevación prolongada de los niveles de glucocorticoides en plasma. Los corticosteroides también se han reportado que pueden aumentar o disminuir la motilidad y número de espermatozoides en

algunos hombres. Los trastornos de la menstruación son comunes. El antagonismo se produce entre las paratiroides e hipercortisolismo. Un hipoparatiroidismo latente puede ser desenmascarado por la administración de corticosteroides. La retención de fosfato que ocurre en la insuficiencia renal causada por la insuficiencia suprarrenal también puede poner de manifiesto el hipoparatiroidismo.

Bioquímicas: Todos los glucocorticoides aumentan la gluconeogénesis, la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina. Dependiendo de la función de los islotes de páncreas el metabolismo normal de hidratos de carbono no será notablemente afectado. Se ha reportado diabetes de esteroides en una quinta parte de los pacientes tratados con altas dosis de glucocorticoides. La terapia con corticosteroides de dosis alta puede inducir hipertrigliceridemia marcada con el plasma lechoso.

Generales: Retraso del crecimiento por el tratamiento con corticosteroides a largo plazo en los niños.

Hematológicas: Los corticosteroides incrementarán el recuento de glóbulos blancos totales, con un aumento de los neutrófilos y una disminución de monocitos, linfocitos y eosinófilos. **Inmunológica:** La frecuencia y gravedad de las infecciones clínicas aumentan durante el tratamiento con glucocorticoides.

Musculo-esqueléticas: La osteoporosis y las fracturas vertebrales por compresión pueden ocurrir en pacientes de todas las edades. La osteoporosis es una indicación de retiro de la terapia. Puede ocurrir miopatía, caracterizada por debilidad de la musculatura proximal de los brazos y las piernas y los hombros de su asociado y los músculos pélvicos, se ha notificado ocasionalmente en pacientes que toman grandes dosis de corticosteroides. Puede ocurrir poco después de que se inicia el tratamiento y ser suficientemente grave como para evitar la deambulación. Es una indicación del retiro de la terapia. Se ha descrito necrosis avascular aséptica de hueso y afecta preferentemente a las cabezas femoral y humeral. Reacciones graves con riesgo para la vida La supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal es una de las consecuencias de la administración repetida de glucocorticoides. En algunos casos la insuficiencia suprarrenal aguda después de un período de tratamiento con glucocorticoides ha demostrado ser fatal.

Reacciones menos comunes

Gastrointestinales: Pueden ocurrir pancreatitis y esofagitis ulcerosa. La úlcera péptica es una complicación ocasional. La alta incidencia de hemorragias y

perforaciones en estas úlceras y la naturaleza insidiosa de su desarrollo los hacen problemas terapéuticos graves. Algunos investigadores creen que la evidencia disponible no apoya la conclusión de que los esteroides causan úlceras. Otros creen que sólo los pacientes con artritis reumatoide tienen una mayor incidencia de úlceras. Se ha propuesto que los glucocorticoides alteran el mecanismo de defensa de la mucosa.

Neurológicos: Una epilepsia latente se puede manifestar por el tratamiento con corticosteroides. El tratamiento a largo plazo puede producir hipertensión intracraneal benigna.

Oftalmológicas: El uso prolongado de glucocorticoides puede producir cataratas subcapsulares posteriores (especialmente en niños), exoftalmos, o aumento de la presión intraocular que puede provocar glaucoma o en ocasiones puede dañar el nervio óptico y en raros casos, conducir a la ceguera. También puede favorecer la afectación secundaria del ojo por hongos o virus.

Efectos Adversos de la abstinencia. Debilidad muscular, hipotensión, hipoglucemia, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, inquietud y dolor muscular y articular. La debilidad muscular y la rigidez en las articulaciones pueden persistir durante tres a seis meses después de la interrupción del tratamiento.

Interacciones:

El uso concomitante con barbituratos, carbamazepina, fenitoína, primidona o rifampicina puede incrementar el metabolismo del fármaco y reducir su efecto sistémico. De forma opuesta, la administración concomitante con anticonceptivos orales o ritonavir puede incrementar las concentraciones plasmáticas de prednisolona. El uso de prednisolona con diuréticos que causen depleción de potasio, como las tiazidas o furosemida, puede causar una excesiva pérdida de potasio. Existe un incremento del riesgo de hipocalcemia con el uso concurrente de anfotericina B o terapia broncodilatadora con xantinas o beta-2 agonistas. Puede existir un incremento de la incidencia de sangrado gastrointestinal y ulceración cuando es administrada prednisolona de forma concomitante con antiinflamatorios no esteroideos. La respuesta a anticoagulantes puede ser alterada por el uso del fármaco. Pueden incrementarse los requerimientos de fármacos antidiabéticos y antihipertensivos. Los corticosteroides pueden disminuir las concentraciones séricas de salicilatos y pueden disminuir el efecto de anticolinesterasas en miastenia gravis. El efecto antiglucocorticoide de mifepristona antagonizará los efectos de corticosteroides

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Niños mayores de 12 años y adultos: Las dosis son variables y deben individualizarse en base a la enfermedad específica. Su gravedad y la respuesta del paciente.

La dosis de producto debe ser individualizada de acuerdo a la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente. La terapia con corticosteroides es adyuvante y no es reemplazo para la terapia convencional. La dosis inicial en adultos puede variar de 5 a 60 mg por día, dependiendo de la enfermedad específica que se esté tratando. En situaciones de menor gravedad generalmente son suficientes las dosis mínimas, mientras que en algunos pacientes puede ser necesario recurrir a dosis iniciales mayores. La dosis inicial debe mantenerse o ajustarse hasta observarse una respuesta satisfactoria. Si después de un periodo razonable no se observa mejoría, el producto debe disminuirse gradualmente y transferir al paciente a otro tratamiento apropiado. Cuando se observa mejoría, se debe determinar la dosis eficaz de mantenimiento, reduciendo la dosis inicial en cantidades pequeñas, a intervalos razonables hasta alcanzar la dosis mínima con la que se mantenga una respuesta clínica adecuada, incluso pensando en cambiar a productos de menor concentración.

Si ocurriese un periodo de remisión espontánea en una enfermedad crónica, el tratamiento debe suspenderse.

En pacientes que requieren terapia de mantenimiento a largo plazo con corticosteroides, el producto puede administrarse en régimen de días alternos, de acuerdo al juicio del médico tratante.

La exposición del paciente a situaciones causantes de estrés no relacionadas con la enfermedad que se esté tratando, se puede necesitar un aumento en la dosis. Si el medicamento se va a suspender después de la administración prolongada, la dosis debe reducirse gradualmente, incluso pensando en cambiar a productos de menor concentración.

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
- Evacuación farmacológica de nueva concentración

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

Composición:

- Cada 100 mL contiene 1,343 g/100mL de Fosfato sódico de Prednisolona USP equivalente a Prednisolona base 1,0 g /100 mL
- Cada 5 mL contiene fosfato Sódico de prednisolona equivalente a 50 mg / 5mL de prednisolona base, excipientes c.s.

Forma farmacéutica: Suspensión

Indicaciones: Terapia corticosteroide

Contraindicaciones: Infecciones fúngicas o de cualquier etiología no controladas, hipersensibilidad a la prednisolona o cualquiera de sus excipientes. Úlcera péptica, tuberculosis localizada, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión arterial. Osteoporosis, diabetes, psicosis o antecedentes de los mismos.

Precauciones y advertencias: Durante una terapia corticosteroide prolongada puede ocurrir supresión suprarrenal además de atrofia y supresión de la secreción de corticotropina. La duración del tratamiento y la dosis parecen ser factores importantes para determinar la supresión del eje hipófisis-suprarrenal y responden al estrés de la suspensión del tratamiento esteroide. La labilidad del paciente a la supresión es también variable. Algunos pacientes recobran la función normal rápidamente, en otros la producción de hidrocortisona en respuesta al estrés de infecciones, cirugías o accidentes puede ser insuficiente y resultar en la muerte. Por ello la suspensión de los corticoides debe ser gradual. La suspensión abrupta de la terapia corticosteroide puede precipitar una falla suprarrenal aguda. En algunos casos los síntomas de la suspensión pueden asemejarse a una recaída clínica de la patología por la cual el paciente recibió la terapia con corticosteroides. Debido a que la prednisolona muestra actividad retenedora de sodio, un signo temprano frecuente de sobredosificación de

hidrocortisona (por ejemplo, aumento de peso debido a retención de líquidos) no es un signo confiable de sobredosis de prednisolona. Por ello los niveles recomendados de dosificación no deben ser excedidos, y todos los pacientes medicados con prednisolona deben estar bajo vigilancia médica estricta. Todas las precauciones pertinentes al uso de la hidrocortisona aplican para la prednisolona. Usar con precaución en las siguientes situaciones: Pacientes con alteraciones de la función hepática, esto implica que puede requerirse reducción de la dosis. En el tratamiento de una enfermedad hepática crónica activa con la medicación, las reacciones adversas mayores como colapso espinal, diabetes, hipertensión, cataratas y síndrome de Cushing ocurren en aproximadamente un 30 %. Colitis ulcerativa inespecífica, si hay la probabilidad de una perforación subyacente, absceso u otra infección piógena. La precaución también debe aplicarse para uso en diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, úlcera péptica activa o latente, insuficiencia renal, hipertensión y miastenia gravis, cuando los esteroides son usados como única terapia o terapia accesoria. Usar con precaución en pacientes con epilepsia, diabetes mellitus, uremia y en la presencia de disminución de la reserva cardiaca o falla cardiaca congestiva. La posibilidad de desarrollar osteoporosis puede ser una consideración importante para iniciar y mantener la terapia corticosteroide, especialmente en mujeres postmenopáusicas. El riesgo de hemorragia gastrointestinal o úlcera se aumenta si hay consumo de alcohol concomitante. Los corticosteroides pueden enmascarar algunos signos de infección (como fiebre e inflamación) y pueden aparecer nuevas infecciones durante su uso. Puede haber una resistencia y dificultad para localizar la infección cuando se usan corticosteroides. La susceptibilidad a la infección no es específica para ningún patógeno bacteriano o micótico. Los pacientes no deben ser vacunados con vacunas vivas durante la terapia corticoide. Otros procedimientos de inmunización no deben ser iniciados en pacientes con terapia corticosteroide, especialmente en altas dosis, por los posibles riesgos de complicaciones neurológicas o la ausencia de respuesta de anticuerpos. Solo se pueden iniciar los tratamientos de inmunización en pacientes que están recibiendo terapia corticosteroide de reemplazo. Los niños que reciben medicamentos inmunosupresores, son más susceptibles a las infecciones que los niños sanos. La varicela y el sarampión por ejemplo pueden tener un curso más severo o incluso fatal en niños con terapia inmunosupresora con corticosteroides. En estos niños o en adultos que no han tenido la enfermedad, se debe tener particular cuidado en evitar la exposición. Si se exponen, la terapia con inmunoglobulina para varicela zóster o inmunoglobulinas en pool intravenoso, son apropiadas. Si se

desarrolla la varicela se debe considerar el tratamiento con antivirales. Pacientes con tuberculosis activa o latente no deben recibir prednisolona, excepto concomitantemente con el tratamiento tuberculostático, pues puede ocurrir una reactivación de la enfermedad. La quimioprofilaxis está indicada durante la terapia corticosteroide prolongada.

Precauciones previas al inicio de la terapia: Durante regímenes largos de tratamiento, se deben realizar estudios metabólicos y de laboratorio. La retención de líquidos debe ser vigilada por un balance de líquidos y peso diarios. La ingesta de sodio puede ser necesario reducirla a menos de 1 gr diario, y pueden requerirse suplementos de potasio

Reacciones adversas:

Uso en niños: Las terapias de larga duración en niños deben ser cuidadosamente evaluadas por la potencialidad de reacciones adversas serias como obesidad, retardo del crecimiento pondo-estatural osteoporosis y supresión suprarrenal. **Uso en anciano** Es recomendado el uso con precaución pues son más susceptibles de reacciones adversas.

Es poco probable que la administración a corto plazo de prednisolona, incluso en dosis masivas, produzca efectos nocivos. La mayoría de las reacciones adversas de los corticosteroides son las resultantes de la suspensión o por el uso prolongado de dosis elevadas.

Reacciones más comunes.

Gastrointestinales: Los efectos gastrointestinales adversos de los corticosteroides incluyen náuseas, vómitos, anorexia (que puede resultar en la pérdida de peso), aumento del apetito (que puede resultar en el aumento de peso), diarrea o estreñimiento, distensión abdominal e irritación gástrica.

Cardiovasculares: La actividad mineralocorticoide de un esteroide puede conducir a la retención de sal y agua, que también puede dar lugar a hipertensión. La hipopotasemia puede dar lugar a arritmias y paro cardiaco.

Neurológicas: Los efectos adversos neurológicos incluyen dolor de cabeza, vértigo, insomnio, inquietud y aumento de la actividad motora, neuropatía isquémica, alteraciones del EEG y convulsiones. Las dosis grandes pueden causar cambios conductuales y de personalidad que van desde nerviosismo, euforia o cambios de humor a episodios psicóticos que pueden incluir tanto los estados maníacos y depresivos, estados paranoides y psicosis tóxicas agudas. Ya no se cree que los problemas psiquiátricos anteriores

predisponen a los trastornos del comportamiento durante la terapia con glucocorticoides. A la inversa, la ausencia de una historia de enfermedad psiquiátrica no es garantía contra la aparición de la psicosis durante la terapia hormonal.

Dermatológicas: efectos adversos dermatológicos de los corticosteroides incluyen alteración de la cicatrización de heridas, plétora facial, aumento de la sudoración, contusión fácil, hirsutismo, una erupción acneiforme en la cara, pecho y espalda, estrías de color rojo en los muslos, las nalgas y los hombros. Varios meses de tratamiento con dosis altas a menudo pueden resultar en el adelgazamiento de la piel, las manifestaciones cutáneas de hipersensibilidad a los corticosteroides incluyen urticaria y / o dermatitis alérgica, urticaria y angioedema. La púrpura inducida por corticosteroides se asemeja a la púrpura senil. Esta púrpura por lo general se produce en superficies de extensión, dorso de la mano, y la cara radial del antebrazo.

Endocrinas: Los efectos endocrinos de los glucocorticoides implican diversas maneras el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal; la paratiroides y la tiroides. También hay efectos metabólicos, que implican principalmente los hidratos de carbono. La supresión del crecimiento puede ocurrir en niños. El síndrome de Cushing puede resultar de la elevación prolongada de los niveles de glucocorticoides en plasma. Los corticosteroides también se han reportado que pueden aumentar o disminuir la motilidad y número de espermatozoides en algunos hombres. Los trastornos de la menstruación son comunes. El antagonismo se produce entre las paratiroides e hipercorticalismo. Un hipoparatiroidismo latente puede ser desenmascarado por la administración de corticosteroides. La retención de fosfato que ocurre en la insuficiencia renal causada por la insuficiencia suprarrenal también puede poner de manifiesto el hipoparatiroidismo.

Bioquímicas: Todos los glucocorticoides aumentan la gluconeogénesis, la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina. Dependiendo de la función de los islotes de páncreas el metabolismo normal de hidratos de carbono no será notablemente afectado. Se ha reportado diabetes de esteroides en una quinta parte de los pacientes tratados con altas dosis de glucocorticoides. La terapia con corticosteroides de dosis alta puede inducir hipertrigliceridemia marcada con el plasma lechoso.

Generales: Retraso del crecimiento por el tratamiento con corticosteroides a largo plazo en los niños.

Hematológicas: Los corticosteroides incrementarán el recuento de glóbulos blancos totales, con un aumento de los neutrófilos y una disminución de monocitos, linfocitos y eosinófilos. **Inmunológica:** La frecuencia y gravedad de las infecciones clínicas aumentan durante el tratamiento con glucocorticoides.

Musculo-esqueléticas: La osteoporosis y las fracturas vertebrales por compresión pueden ocurrir en pacientes de todas las edades. La osteoporosis es una indicación de retiro de la terapia. Puede ocurrir miopatía, caracterizada por debilidad de la musculatura proximal de los brazos y las piernas y los hombros de su asociado y los músculos pélvicos, se ha notificado ocasionalmente en pacientes que toman grandes dosis de corticosteroides. Puede ocurrir poco después de que se inicia el tratamiento y ser suficientemente grave como para evitar la deambulación. Es una indicación del retiro de la terapia. Se ha descrito necrosis avascular aséptica de hueso y afecta preferentemente a las cabezas femoral y humeral. **Reacciones graves con riesgo para la vida** La supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal es una de las consecuencias de la administración repetida de glucocorticoides. En algunos casos la insuficiencia suprarrenal aguda después de un período de tratamiento con glucocorticoides ha demostrado ser fatal.

Reacciones menos comunes

Gastrointestinales: Pueden ocurrir pancreatitis y esofagitis ulcerosa. La úlcera péptica es una complicación ocasional. La alta incidencia de hemorragias y perforaciones en estas úlceras y la naturaleza insidiosa de su desarrollo los hacen problemas terapéuticos graves. Algunos investigadores creen que la evidencia disponible no apoya la conclusión de que los esteroides causan úlceras. Otros creen que sólo los pacientes con artritis reumatoide tienen una mayor incidencia de úlceras. Se ha propuesto que los glucocorticoides alteran el mecanismo de defensa de la mucosa.

Neurológicos: Una epilepsia latente se puede manifestar por el tratamiento con corticosteroides. El tratamiento a largo plazo puede producir hipertensión intracraneal benigna.

Oftalmológicas: El uso prolongado de glucocorticoides puede producir cataratas subcapsulares posteriores (especialmente en niños), exoftalmos, o aumento de la presión intraocular que puede provocar glaucoma o en ocasiones puede dañar el nervio óptico y en raros casos, conducir a la

ceguera. También puede favorecer la afectación secundaria del ojo por hongos o virus.

Efectos Adversos de la abstinencia. Debilidad muscular, hipotensión, hipoglucemia, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, inquietud y dolor muscular y articular. La debilidad muscular y la rigidez en las articulaciones pueden persistir durante tres a seis meses después de la interrupción del tratamiento.

Interacciones:

El uso concomitante con barbituratos, carbamazepina, fenitoína, primidona o rifampicina puede incrementar el metabolismo del fármaco y reducir su efecto sistémico. De forma opuesta, la administración concomitante con anticonceptivos orales o ritonavir puede incrementar las concentraciones plasmáticas de prednisolona. El uso de prednisolona con diuréticos que causen depleción de potasio, como las tiazidas o furosemida, puede causar una excesiva pérdida de potasio. Existe un incremento del riesgo de hipocalcemia con el uso concurrente de anfotericina B o terapia broncodilatadora con xantinas o beta-2 agonistas. Puede existir un incremento de la incidencia de sangrado gastrointestinal y ulceración cuando es administrada prednisolona de forma concomitante con antiinflamatorios no esteroideos. La respuesta a anticoagulantes puede ser alterada por el uso del fármaco. Pueden incrementarse los requerimientos de fármacos antidiabéticos y antihipertensivos. Los corticosteroides pueden disminuir las concentraciones séricas de salicilatos y pueden disminuir el efecto de anticolinesterasas en miastenia gravis. El efecto antiglucocorticoide de mifepristona antagonizará los efectos de corticosteroides

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Niños mayores de 12 años y adultos: Las dosis son variables y deben individualizarse en base a la enfermedad específica. Su gravedad y la respuesta del paciente.

La dosis de producto debe ser individualizada de acuerdo a la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente. La terapia con corticosteroides es adyuvante y no es reemplazo para la terapia convencional. La dosis inicial en adultos puede variar de 5 a 60 mg por día, dependiendo de la enfermedad

especifica que se esté tratando. En situaciones de menor gravedad generalmente son suficientes las dosis mínimas, mientras que en algunos pacientes puede ser necesario recurrir a dosis iniciales mayores. La dosis inicial debe mantenerse o ajustarse hasta observarse una respuesta satisfactoria. Si después de un periodo razonable no se observa mejoría, el producto debe disminuirse gradualmente y transferir al paciente a otro tratamiento apropiado. Cuando se observa mejoría, se debe determinar la dosis eficaz de mantenimiento, reduciendo la dosis inicial en cantidades pequeñas, a intervalos razonables hasta alcanzar la dosis mínima con la que se mantenga una respuesta clínica adecuada, incluso pensando en cambiar a productos de menor concentración.

Si ocurriese un periodo de remisión espontánea en una enfermedad crónica, el tratamiento debe suspenderse.

En pacientes que requieren terapia de mantenimiento a largo plazo con corticosteroides, el producto puede administrarse en régimen de días alternos, de acuerdo al juicio del médico tratante.

La exposición del paciente a situaciones causantes de estrés no relacionadas con la enfermedad que se esté tratando, se puede necesitar un aumento en la dosis.

Si el medicamento se va a suspender después de la administración prolongada, la dosis debe reducirse gradualmente, incluso pensando en cambiar a productos de menor concentración.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 11.3.7.0.N10

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

3.1.5.4 IBUPROFENO INFUSIÓN 800 mg/200 mL

Expediente : 20121004

Radicado : 2016183742 / 2017176277

Fecha : 01/12/2017

Interesado : Corporación de Fomento Asistencial del Hospital Universitario San Vicente de Paúl - CORPAUL

Composición: Cada 20mL contiene 800mg de Ibuprofeno Equivalente a 1368 mg de Ibuprofeno lisinato

Forma farmacéutica: Solución inyectable intravenosa

Indicaciones: Antipiretico y Analgésico para manejo del dolor leve a moderado.
Analgésico para el manejo del dolor agudo y postoperatorio complementario a la terapia con opioides

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Contraindicado en tratamiento del dolor perioperatorio en cirugía de revascularización o bypass coronario (CABG). Enfermedad cardíaca congénita, en la cual la administración de Ibuprofeno puede afectar la permeabilidad del ducto arterioso y por ende el abastecimiento de oxígeno a los pulmones y el flujo sanguíneo sistémico.

Precauciones y advertencias: Ibuprofeno 800mg/200mL debe ser usado con precaución en pacientes con alguna enfermedad cardiovascular conocida o con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, historia de úlcera péptica o sangrado gastrointestinal, enfermedad hepática o síntomas de hipertensión y falla cardíaca. En estos pacientes usar la dosis efectiva más baja por el menor periodo de tiempo posible para reducir el riesgo de aparición de reacciones adversas graves. Evitar el uso en tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (Depuración de creatinina <30 ml/min)-insuficiencia hepática moderada. El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Usar con precaución

Reacciones adversas:

Para la evaluación de los efectos adversos se tienen como referencia las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes = 1/10

Frecuentes entre 1/100 y menos de 1 / 10

Poco frecuentes entre 1/1000 y menos de 1/ 100

Raras entre 1/ 10000 y menos de 1 / 1000

Muy raras menor de 1 / 10000

No conocida. No se puede establecer en base de datos disponibles.

Los efectos adversos más frecuentemente observados son de tipo gastrointestinal. Úlcera péptica, perforación y hemorragia gastrointestinal, podría ocurrir especialmente en pacientes de edad avanzada También se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melenas, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Con menor frecuencia se ha observado gastritis. El riesgo de sangrado gastrointestinal depende de la dosis y la duración del tratamiento. En asociación con AINEs se ha informado de presencia de edema, hipertensión e insuficiencia cardíaca.

Trastornos cardiacos y vasculares

Se han notificado edema, hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca en asociación con el tratamiento con AINEs. Datos procedentes de ensayos clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, a dosis altas (2.400 mg diarios) y en tratamientos prolongados, se puede asociar a un moderado aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). Por otra parte, los estudios epidemiológicos no sugieren que las dosis bajas de ibuprofeno (p.e 1.200 mg diarios) se asocien con un aumento del riesgo de infarto de miocardio. Parece existir una mayor predisposición por parte de los pacientes con hipertensión o trastornos renales a sufrir retención hídrica.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raros: anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosis. Los primeros signos pueden ser fiebre, dolor de garganta, heridas superficiales en la boca, estado pseudo-gripal, lasitud severa, hemorragias nasales y sangrado de la piel. En tratamientos largos se deben realizar análisis de sangre regularmente.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: fatiga o somnolencia, dolor de cabeza, mareos.

Poco frecuentes: insomnio, agitación, irritabilidad o cansancio.

Raros: parestesia.

Muy raros: En la mayor parte de los casos en los que se han notificado meningitis aséptica durante el tratamiento con ibuprofeno, el paciente sufría alguna forma de enfermedad autoinmune (como lupus eritematoso sistémico u otras enfermedades del colágeno) lo que suponía un factor de riesgo. Los síntomas de la meningitis

aséptica: rigidez de cuello, dolor de cabeza, náusea, vómitos, fiebre o confusión. Los pacientes con enfermedades autoinmunes (SLE, enfermedades del tejido conectivo) parecen estar predispuestos.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: alteraciones visuales.

Raros: ambliopía tóxica reversible.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: vértigo.

Poco frecuentes: tinnitus.

Raros: trastornos auditivos.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: pirosis, dolor abdominal, náuseas, vómitos, flatulencia, diarrea, estreñimiento y leves pérdidas de sangre a nivel gastrointestinal que pueden causar anemia en casos excepcionales. Poco frecuentes: estomatitis ulcerosa, úlceras gastrointestinales, potencialmente con sangrado y perforación. Estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn, gastritis.

Raros: estenosis esofágica, exacerbación de enfermedad diverticular, colitis hemorrágica inespecífica. Si se produjera hemorragia gastrointestinal podría ser causa de anemia y hematemesis.

Muy raros: esofagitis, pancreatitis, estenosis intestinal y estenosis diafragmática.

Trastornos renales y urinarios

Raros: daño tisular renal (necrosis papilar), especialmente en tratamientos largos, aumentando la concentración de ácido úrico en sangre.

Muy raros: reducción de la excreción urinaria y formación de edemas, especialmente en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia renal, síndrome nefrótico, nefritis intersticial que puede acompañarse de insuficiencia renal aguda. Por tanto, la función renal debe controlarse regularmente.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: erupción cutánea.

Poco frecuentes: urticaria, prurito, púrpura (incluida la púrpura alérgica), rash cutáneo.

Muy raros: reacciones vesiculares, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrosis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell). Alopecia. Reacciones de fotosensibilidad y vasculitis alérgica. En casos excepcionales, pueden ocurrir

infecciones graves de la piel y complicaciones leves de los tejidos blandos durante una infección de varicela.

Infecciones e infestaciones

Muy raros: exacerbaciones de inflamaciones relacionadas con infecciones (p.e. desarrollo de fascitis necrotizante) coincidiendo con el uso de antiinflamatorios no esteroideos. Esto posiblemente se deba al mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroideos. Si los signos de una infección ocurren o empeoran durante el uso de ibuprofeno, se recomienda que los pacientes acudan al médico sin retraso. Se debe investigar si procede el tratamiento antibiótico.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: asma, broncoespasmo, disnea y sibilancias.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: angioedema, rinitis, broncoespasmo, reacciones de hipersensibilidad con rash cutáneo y urticaria, así como ataques de asma (posiblemente con disminución de la presión arterial).

Raros: reacción anafiláctica. En caso de reacción de hipersensibilidad generalizada grave puede aparecer hinchazón de cara, lengua y laringe, broncoespasmo, asma, taquicardia, hipotensión y shock.

Muy raros: lupus eritematoso sistémico, reacciones de hipersensibilidad graves. Puede aparecer edema, inflamación en la lengua, inflamación de la parte interna de la laringe con constricción de las vías aéreas, dificultad respiratoria, palpitations y disminución de la presión arterial que puede poner en peligro la vida del paciente.

Trastornos hepatobiliares

Raros: ictericia, disfunción hepática, daño hepático, especialmente a largo plazo, y hepatitis aguda. Frecuencia desconocida: insuficiencia hepática.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: insomnio, ansiedad, intranquilidad. Raros: reacciones psicóticas, nerviosismo, irritabilidad, confusión o desorientación y depresión.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raros: rigidez del cuello

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Dolor y sensación de quemazón en el lugar de inyección, de carácter leve. Cansancio. Frecuencia no conocida: Reacciones en el lugar de inyección, incluyendo inflamación, hematoma o hemorragia. En muy raros casos podrían verse agravadas las inflamaciones asociadas a infecciones.

Interacciones: Anticoagulantes: El riesgo de hemorragia gastrointestinal aumenta cuando se administra concomitantemente antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y Heparina o Warfarina.

Diuréticos: El Ibuprofeno puede reducir el efecto natriurético de Furosemida y Tiazidas. Durante tratamiento con AINES se recomienda monitorizar eficiencia diurética o signos de insuficiencia renal.

Acido acetilsalicílico u otros AINES: No se recomienda el uso concomitante de Acido acetilsalicílico u otros AINES con Ibuprofeno, ya que la unión a proteínas por parte de este último, aumentando la probabilidad de que se desencadenen efectos adversos.

Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina (IECA): El uso concomitante de medicamentos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina e Ibuprofeno, puede causar la disminución del efecto antihipertensivo del IECA debido a inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales.

Metotrexato: En general, los AINES reducen el aclaramiento del Metotrexato, lo que resulta en niveles séricos más altos y prolongados de este último. Además, el uso concomitante de los AINES y Metotrexato aumenta el riesgo de sangrado gastrointestinal en pacientes con trombocitopenia inducida por el Metotrexato.

Inhibidores de la recaptación de Serotonina: La administración concomitante de AINES e inhibidores de la recaptación de Serotonina puede aumentar el riesgo de trastornos gastrointestinales, ulceraciones y sangrado.

Litio: El uso concomitante de Ibuprofeno y Litio puede causar toxicidad debido a aumento en los niveles plasmáticos de litio por disminución del aclaramiento renal debido a acción del Ibuprofeno. Este fenómeno se atribuye a la inhibición de prostaglandina renal por efecto del AINES.

Corticoesteroides: El uso concomitante de corticoesteroides e Ibuprofeno puede aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal y la aparición de úlceras gástricas

Vía de administración: Intravenosa

16

Dosificación y Grupo etario:

Dosis - Administración / Adultos				
Dosis: 400 - 800 mg Indicación: Analgésico para el manejo del dolor agudo y postoperatorio complementario a la terapia con opioides. (1,2,3,4,5,6,7)		Dosis: 200 - 400 mg Indicación: Antipiretico y Analgésico para manejo del dolor leve a moderado. (5,7)		
Administrar de 400 a 800 mg por vía intravenosa cada 6 horas según sea necesario, sin sobrepasar una dosis diaria máxima de 3200 mg		Administrar 400 mg por vía intravenosa seguidos por 400 mg cada 4 a 6 horas o de 100 mg a 200 mg cada 4 horas según sea necesario, sin sobrepasar la dosis diaria máxima de 1200 mg.		
En los ensayos clínicos revisados, el producto de referencia es administrado por vía intravenosa durante 30 minutos y en estudios de fase IV ha sido bien tolerado cuando se administra en un periodo de 5 a 10 minutos.				
Dosis - Administración / Niños Para manejo del dolor y la fiebre (2)				
Edad	Dosis	Intervalo de dosificación	Tiempo de infusión	Dosis máxima diaria
12 años a 17 años	400 mg	Cada 4 a 6 horas	10 minutos	2400 mg

Condición de venta: Uso Institucional

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora

Recurso de reposición contra la resolución 2017049437 emitida mediante Acta No. 02 de 2017, numeral 3.1.5.1 con el fin de revocarla y que se conceda la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 02 de 2017 SEM, numeral 3.1.5.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia por cuanto uno de los estudios presentados no encontró diferencias estadísticamente significativas en los requerimientos de opioides cuando se administró ibuprofeno 400 mg comparado con 800 mg como analgésico postquirúrgico.

La Sala ratifica su concepto y aclara que se ha fundamentado para ello en la literatura científica objetiva analizada, que demuestra que la administración de 200 mg ó 400 mg, de ibuprofeno para tomas únicas son suficientes para obtener un efecto analgésico adecuado.

3.1.6. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1 DEBLAX ®

Expediente : 20137227

Radicado : 2017171997

Fecha : 27/1/2017

Interesado : Industrial Farmacéutica Unión de Vértices de Tecnofarma S.A

Composición: Cada capsula blanda contiene 100.000UI de Vitamina D3

Forma farmacéutica: Cápsulas blandas

Indicaciones: Profilaxis y tratamiento de la deficiencia de vitamina D en adultos y adolescentes (niños \geq 12 años).

La deficiencia de vitamina D se define como niveles séricos de 25-hidroxicoлекаlCIFEROL (25 (OH) D) <25 nmol/l.

Además de la terapia específica para la osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D o con riesgo de insuficiencia de vitamina D, preferiblemente en combinación con calcio.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la vitamina D o a alguno de los excipientes de este producto.
- Enfermedades y/o condiciones que producen hipercalcemia o hipercalciuria.
- Nefrolitiasis.
- Insuficiencia renal grave.
- Hipervitaminosis D.
- Pseudohipoparatiroidismo (ya que la cantidad necesaria de vitamina D se puede disminuir como resultado de las fases de sensibilidad normal de vitamina D, con el riesgo de sobredosis a largo plazo).
- Pacientes pediátricos.

Precauciones y advertencias:

Durante el tratamiento a largo plazo con vitamina D3 deben controlarse los niveles de calcio sérico y en orina además de la función renal mediante dosajes de creatinina sérica. Estos controles son particularmente importantes en el tratamiento de pacientes de edad avanzada y/o que reciben tratamiento concomitante con glucósidos cardíacos o diuréticos. En caso de hipercalcemia o signos de insuficiencia renal, la dosis debe ser reducida o debe interrumpirse el tratamiento. Se recomienda disminuir la dosis o interrumpir el tratamiento cuando el nivel de calcio en la orina excede de un valor de 7,5 mmol/24 horas (300 mg/24 horas).

La vitamina D3 debe utilizarse con especial precaución en pacientes con alteración de la excreción urinaria de calcio y fosfato, cuando se trata con derivados de benzotiadiazinas y en pacientes inmovilizados (riesgo de hipercalcemia e hipercalciuria). Los valores de calcio en plasma y orina deben ser monitorizados regularmente en estos pacientes.

La vitamina D3 debe prescribirse con precaución en pacientes que sufren sarcoidosis, debido al riesgo de un aumento del metabolismo de la vitamina D a su metabolito activo. Los valores de calcio en plasma y orina deben ser controlados regularmente en estos pacientes.

En pacientes con insuficiencia renal tratada con vitamina D3, el efecto sobre el metabolismo del calcio y el fosfato se debe comprobar regularmente.

Al prescribir otros medicamentos que contienen vitamina D debe ser tenida en cuenta la dosis de vitamina D en este producto. La administración adicional de vitamina D o calcio se debe realizar bajo supervisión médica. En tales casos, deben controlarse los niveles de calcio plasmático y en orina.

Fertilidad:

Se espera que tenga los niveles normales de vitamina D endógena no tengan ningún efecto negativo sobre la fertilidad.

Embarazo:

La deficiencia de vitamina D es perjudicial para la madre y el niño.

Los estudios en animales han demostrado que altas dosis de vitamina D tienen un efecto teratogénico. Se debe evitar la sobredosis con vitamina D durante el embarazo, ya que la hipercalcemia prolongada puede conducir a retraso físico y mental, estenosis aórtica supraválvular y retinopatía en el niño. Las dosis de 100.000 UI de vitamina D3 deben utilizarse durante el embarazo sólo si es absolutamente necesario y sólo bajo supervisión médica.

Lactancia:

La vitamina D3 y sus metabolitos se excretan en la leche humana. No se observaron efectos adversos en los lactantes. La vitamina D3 puede utilizarse en caso de deficiencia de vitamina D en las dosis recomendadas durante el período de la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No existen datos sobre el efecto de este producto sobre la capacidad de conducción. Sin embargo, es poco probable que tenga algún efecto.

Sobredosis:

Ergocalciferol (vitamina D2) y colecalciferol (vitamina D3) tienen un índice terapéutico relativamente bajo.

El umbral para la intoxicación por vitamina D es de entre 40.000 y 100.000 UI por día durante 1 a 2 meses en adultos con función paratiroidea normal. Los bebés y los niños pequeños son sensibles a concentraciones mucho más bajas. Por lo tanto, a este grupo no se le debe administrar vitamina D sin supervisión médica.

La sobredosis conduce a un aumento de los niveles de fósforo en suero y orina, así como a un síndrome de hipercalcemia, que puede causar depósitos calcáreos en los tejidos, y en particular en los riñones (nefrolitiasis, nefrocalcinosis), y dentro de los vasos.

Los síntomas de intoxicación no son muy característicos y se manifiestan como náuseas, vómitos, inicialmente diarrea y más tarde constipación, pérdida de apetito, fatiga, cefalea, dolor muscular, dolor articular, debilidad muscular, somnolencia persistente, azotemia, polidipsia, poliuria y, en la etapa final, deshidratación. Los hallazgos bioquímicos típicos son hipercalcemia, hipercalciuria y aumento de las concentraciones de 25-hidroxicolecalciferol en el suero.

Los síntomas de la sobredosis crónica de vitamina D pueden requerir diuresis, así como la administración de glucocorticoides o calcitonina forzada.

Sobredosis requiere medidas para el manejo de la - a menudo de forma permanente existente y en algunos casos en peligro la vida - hipercalcemia. El primer paso para el tratamiento de la sobredosis es suspender la administración de vitamina D.

No existe un antídoto específico y dependiendo del grado de hipercalcemia se deben indicar: una dieta que contenga bajo contenido o nada de calcio, la ingesta excesiva de líquidos, el aumento de la excreción urinaria de calcio mediante la administración de furosemida, así como la administración de glucocorticoides y calcitonina.

Si los riñones funcionan correctamente, el contenido de calcio puede disminuirse mediante infusiones de una solución isotónica de cloruro sódico (3-6 litros en 24 horas) con la adición de furosemida, y en algunas circunstancias, también puede indicarse edetato de sodio en dosis de 15 mg/kg de peso corporal/hora, todos bajo el control continuo de las concentraciones de calcio y la monitorización del ECG. En oliguria debe indicarse hemodiálisis (dializado libre de calcio).

Se recomienda que los pacientes tratados crónicamente con dosis altas de vitamina D, conozcan o estén advertidos acerca de los síntomas de una posible sobredosis.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas son el resultado de una sobredosis.

Dependiendo de la dosis y duración del tratamiento puede causar hipercalcemia grave ya sea aguda (arritmia cardíaca, náuseas, vómitos, síntomas psiquiátricos, deterioro de la conciencia) o crónica (aumento de la micción, aumento de la sed, pérdida de apetito, pérdida de peso, cálculos renales, calcificación renal, calcificación de tejidos no esqueléticos). Muy raramente la sobredosis puede tener un desenlace fatal.

Interacciones:

- La fenitoína y los barbitúricos pueden reducir el efecto de la vitamina D.
- Los diuréticos tiazídicos pueden causar hipercalcemia debida a la disminución de la excreción de calcio a través de los riñones. Por lo tanto, durante el tratamiento a largo plazo, los niveles de calcio en plasma y orina, deben ser controlados regularmente.
- La administración concomitante de glucocorticoides puede disminuir el efecto de la vitamina D.
- La toxicidad de los glucósidos cardíacos puede aumentar durante el tratamiento con vitamina D como resultado de niveles elevados de calcio (riesgo de arritmias cardíacas). Dichos pacientes deben monitorizarse regularmente mediante ECG y medirse sus niveles de calcio en plasma y orina.
- El tratamiento concomitante con resinas de intercambio iónico como colestiramina o laxantes como el aceite de parafina, puede reducir la absorción gastrointestinal de la vitamina D. El orlistat puede reducir la absorción de colecalciferol, ya que es soluble en grasa.
- La dactinomicina (agente citotóxico) y los antifúngicos imidazólicos interfieren con la actividad de la vitamina D, mediante la inhibición de la conversión de 25-hidroxivitamina D en 1,25-dihidroxivitamina D por la enzima renal 25-hidroxivitamina D-1-hidroxilasa.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis debe ser determinada individualmente por el médico tratante, dependiendo de la cantidad necesaria la suplementación con vitamina D. Inicialmente y bajo supervisión médica debe administrarse una dosis única de 100.000 UI.

La necesidad de tratamiento adicional con vitamina D3 debe ser decidida por el médico. Las concentraciones séricas de 25-hidroxicalciferol y calcio deben ser monitorizadas después del inicio del tratamiento.

Insuficiencia hepática:
No es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia renal:
La vitamina D3 no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave.

Población pediátrica:
El uso de la vitamina D3 no está recomendado en niños menores de 12 años de edad.

Método de administración:
Las cápsulas deben tragarse enteras con agua.
Se debe aconsejar a los pacientes que tomen la vitamina D3 preferentemente con una comida.

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
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017171997
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017171997

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

Composición: Cada capsula blanda contiene 100.000UI de Vitamina D3

Forma farmacéutica: Cápsulas blandas

Indicaciones: tratamiento de la deficiencia de vitamina D en adultos y adolescentes (niños \geq 12 años).

La deficiencia de vitamina D se define como niveles séricos de 25-hidroxicolecalciferol (25 (OH) D) <25 nmol/l.

Además de la terapia específica para la osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D o con riesgo de insuficiencia de vitamina D, preferiblemente en combinación con calcio.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la vitamina D o a alguno de los excipientes de este producto.
- Enfermedades y/o condiciones que producen hipercalcemia o hipercalciuria.
- Nefrolitiasis.
- Insuficiencia renal grave.
- Hipervitaminosis D.
- Pseudohipoparatiroidismo (ya que la cantidad necesaria de vitamina D se puede disminuir como resultado de las fases de sensibilidad normal de vitamina D, con el riesgo de sobredosis a largo plazo).
- Pacientes pediátricos.

Precauciones y advertencias:

Durante el tratamiento a largo plazo con vitamina D3 deben controlarse los niveles de calcio sérico y en orina además de la función renal mediante dosajes de creatinina sérica. Estos controles son particularmente importantes en el tratamiento de pacientes de edad avanzada y/o que reciben tratamiento concomitante con glucósidos cardíacos o diuréticos. En caso de hipercalcemia o signos de insuficiencia renal, la dosis debe ser reducida o debe interrumpirse el tratamiento. Se recomienda disminuir la dosis o interrumpir el tratamiento cuando el nivel de calcio en la orina excede de un valor de 7,5 mmol/24 horas (300 mg/24 horas).

La vitamina D3 debe utilizarse con especial precaución en pacientes con alteración de la excreción urinaria de calcio y fosfato, cuando se trata con derivados de benzotiadiazinas y en pacientes inmovilizados (riesgo de hipercalcemia e hipercalciuria). Los valores de calcio en plasma y orina deben ser monitorizados regularmente en estos pacientes.

La vitamina D3 debe prescribirse con precaución en pacientes que sufren sarcoidosis, debido al riesgo de un aumento del metabolismo de la vitamina

D a su metabolito activo. Los valores de calcio en plasma y orina deben ser controlados regularmente en estos pacientes.

En pacientes con insuficiencia renal tratada con vitamina D3, el efecto sobre el metabolismo del calcio y el fosfato se debe comprobar regularmente.

Al prescribir otros medicamentos que contienen vitamina D debe ser tomada en cuenta la dosis de vitamina D en este producto. La administración adicional de vitamina D o calcio se debe realizar bajo supervisión médica. En tales casos, deben controlarse los niveles de calcio plasmático y en orina.

Fertilidad:

Se espera que tenga los niveles normales de vitamina D endógena no tengan ningún efecto negativo sobre la fertilidad.

Embarazo:

La deficiencia de vitamina D es perjudicial para la madre y el niño. Los estudios en animales han demostrado que altas dosis de vitamina D tienen un efecto teratogénico. Se debe evitar la sobredosis con vitamina D durante el embarazo, ya que la hipercalcemia prolongada puede conducir a retraso físico y mental, estenosis aórtica supra valvular y retinopatía en el niño. Las dosis de 100.000 UI de vitamina D3 deben utilizarse durante el embarazo sólo si es absolutamente necesario y sólo bajo supervisión médica.

Lactancia:

La vitamina D3 y sus metabolitos se excretan en la leche humana. No se observaron efectos adversos en los lactantes. La vitamina D3 puede utilizarse en caso de deficiencia de vitamina D en las dosis recomendadas durante el período de la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No existen datos sobre el efecto de este producto sobre la capacidad de conducción. Sin embargo, es poco probable que tenga algún efecto.

Sobredosis:

Ergocalciferol (vitamina D2) y colecalciferol (vitamina D3) tienen un índice terapéutico relativamente bajo.

El umbral para la intoxicación por vitamina D es de entre 40.000 y 100.000 UI por día durante 1 a 2 meses en adultos con función paratiroidea normal. Los bebés y los niños pequeños son sensibles a concentraciones mucho más bajas. Por lo tanto, a este grupo no se le debe administrar vitamina D sin supervisión médica.

La sobredosis conduce a un aumento de los niveles de fósforo en suero y orina, así como a un síndrome de hipercalcemia, que puede causar depósitos calcáreos en los tejidos, y en particular en los riñones (nefrolitiasis, nefrocalcinosis), y dentro de los vasos.

Los síntomas de intoxicación no son muy característicos y se manifiestan como náuseas, vómitos, inicialmente diarrea y más tarde constipación, pérdida de apetito, fatiga, cefalea, dolor muscular, dolor articular, debilidad muscular, somnolencia persistente, azotemia, polidipsia, poliuria y, en la etapa final, deshidratación. Los hallazgos bioquímicos típicos son hipercalcemia, hipercalciuria y aumento de las concentraciones de 25-hidroxicolecalciferol en el suero.

Los síntomas de la sobredosis crónica de vitamina D pueden requerir diuresis, así como la administración de glucocorticoides o calcitonina forzada.

Sobredosis requiere medidas para el manejo de la - a menudo de forma permanente existente y en algunos casos en peligro la vida - hipercalcemia. El primer paso para el tratamiento de la sobredosis es suspender la administración de vitamina D.

No existe un antídoto específico y dependiendo del grado de hipercalcemia se deben indicar: una dieta que contenga bajo contenido o nada de calcio, la ingesta excesiva de líquidos, el aumento de la excreción urinaria de calcio mediante la administración de furosemida, así como la administración de glucocorticoides y calcitonina.

Si los riñones funcionan correctamente, el contenido de calcio puede disminuirse mediante infusiones de una solución isotónica de cloruro sódico (3-6 litros en 24 horas) con la adición de furosemida, y en algunas circunstancias, también puede indicarse edetato de sodio en dosis de 15 mg/kg de peso corporal/hora, todos bajo el control continuo de la las

concentraciones de calcio y la monitorización del ECG. En oliguria debe indicarse hemodiálisis (dializado libre de calcio).

Se recomienda que los pacientes tratados crónicamente con dosis altas de vitamina D, conozcan o estén advertidos acerca de los síntomas de una posible sobredosis.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas son el resultado de una sobredosis.

Dependiendo de la dosis y duración del tratamiento puede causar hipercalcemia grave ya sea aguda (arritmia cardíaca, náuseas, vómitos, síntomas psiquiátricos, deterioro de la conciencia) o crónica (aumento de la micción, aumento de la sed, pérdida de apetito, pérdida de peso, cálculos renales, calcificación renal, calcificación de tejidos no esqueléticos). Muy raramente la sobredosis puede tener un desenlace fatal.

Interacciones:

- La fenitoína y los barbitúricos pueden reducir el efecto de la vitamina D.
- Los diuréticos tiazídicos pueden causar hipercalcemia debida a la disminución de la excreción de calcio a través de los riñones. Por lo tanto, durante el tratamiento a largo plazo, los niveles de calcio en plasma y orina, deben ser controlados regularmente.
- La administración concomitante de glucocorticoides puede disminuir el efecto de la vitamina D.
- La toxicidad de los glucósidos cardiacos puede aumentar durante el tratamiento con vitamina D como resultado de niveles elevados de calcio (riesgo de arritmias cardiacas). Dichos pacientes deben monitorizarse regularmente mediante ECG y medirse sus niveles de calcio en plasma y orina.
- El tratamiento concomitante con resinas de intercambio iónico como colestiramina o laxantes como el aceite de parafina, puede reducir la absorción gastrointestinal de la vitamina D. El orlistat puede reducir la absorción de colestiramina, ya que es soluble en grasa.
- La dactinomicina (agente citotóxico) y los antifúngicos imidazólicos interfieren con la actividad de la vitamina D, mediante la inhibición de la conversión de 25-hidroxivitamina D en 1,25-dihidroxivitamina D por la enzima renal 25-hidroxivitamina D-1-hidroxilasa.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis debe ser determinada individualmente por el médico tratante, dependiendo de la cantidad necesaria la suplementación con vitamina D. Inicialmente y bajo supervisión médica debe administrarse una dosis única de 100.000 UI.

La necesidad de tratamiento adicional con vitamina D3 debe ser decidida por el médico. Las concentraciones séricas de 25-hidroxicalciferol y calcio deben ser monitorizadas después del inicio del tratamiento.

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia renal:

La vitamina D3 no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave.

Población pediátrica:

El uso de la vitamina D3 no está recomendado en niños menores de 12 años de edad.

Método de administración:

Las cápsulas deben tragarse enteras con agua.

Se debe aconsejar a los pacientes que tomen la vitamina D3 preferentemente con una comida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.6.0.N10

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

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

3.1.6.2 ISENTRESS® 600mg TABLETAS

Expediente : 20128925
Radicado : 2017084042 / 2017170606
Fecha : 23/11/2017
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.
Fabricante : MSD International GmbH

Composición:
Cada tableta contiene 600mg de Raltegravir
Forma Farmacéutica: Tabletas

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: Isentress® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento

Precauciones y advertencias: Reacciones severas en la piel e hipersensibilidad. Se han reportado reacciones en la piel severas y potencialmente fatales en pacientes que toman Isentress® de forma concomitante con otros medicamentos a los que se asocian estas reacciones. Dentro de estas se incluyen el síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. 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 desarrollan reacciones de hipersensibilidad (incluyendo pero no limitadas a, rash severo o rash acompañado por fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o de articulaciones, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). El estado clínico incluyendo las aminotransferasas hepáticas debería ser monitoreado y una terapia apropiada debería ser iniciada. La demora en la interrupción del tratamiento de Isentress® u otros agentes sospechosos de estar produciendo rash severo puede resultar en una reacción que atente contra la vida.

Interacciones Farmacológicas

Antiácidos

La coadministración de Isentress® con antiácidos con aluminio y magnesio resultó en niveles plasmáticos de raltegravir reducidos. La coadministración de Isentress® con antiácidos con aluminio y/o magnesio no está recomendada.

La coadministración de Isentress® 1200mg (2 por 600mg) una vez al día con carbonato de calcio y antiácidos que contienen aluminio/magnesio resultaron en reducción de los niveles plasmáticos de raltegravir por lo que no está recomendada su coadministración.

Atazanavir

La coadministración de Isentress® 1200mg (2 x 600 mg) una vez al día con atazanavir resultó en un incremento en los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que no se recomienda su coadministración.

Tipranavir/ritonavir

La coadministración de Isentress® 1200mg (2 x 600 mg) una vez al día con tipranavir/ritonavir puede resultar en una disminución en los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que no se recomienda su coadministración.

Inductores fuertes de enzimas metabólicas de medicamentos

Se debería tener precaución al administrar simultáneamente Isentress® 400 mg dos veces al día con inductores fuertes de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 (por ejemplo, rifampicina) debido a la reducción de las concentraciones plasmáticas de raltegravir.

No se ha estudiado la interacción entre Isentress® 1200mg (2 x 600 mg) una vez al día con fuertes inductores de enzimas metabólicas (por ejemplo, rifampicina) pero podría resultar en una disminución de los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que la coadministración con Isentress® 1200mg (2 x 600 mg) una vez al día no se recomienda coadministración.

Síndrome de Reconstitución Inmune

Durante la fase inicial del tratamiento, los pacientes que responden a la terapia antirretroviral pueden desarrollar una respuesta inflamatoria a infecciones oportunistas indoloras o residuales (tales como el complejo Mycobacterium avium, citomegalovirus, neumonía por Pneumocystis jiroveci, y tuberculosis, o la reactivación del virus varicela zoster), las cuales pueden necesitar evaluación y tratamiento adicionales.

Trastornos autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves) también se han reportado en el establecimiento de la reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo informado de la aparición es más variable y estos eventos pueden ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento

Reacciones adversas:

En adultos

Eventos adversos en pacientes con previa exposición a tratamientos

La evaluación de la seguridad de Isentress® en pacientes con previa exposición a tratamientos se basa en la información de seguridad global obtenida de los estudios clínicos aleatorizados P018 y P019, que informaron el uso de la dosis recomendada de Isentress® de 400 mg dos veces al día en combinación con una terapia de fondo optimizada (OBT, por sus siglas en inglés) en 462 pacientes, en comparación con 237 pacientes que tomaron placebo en combinación con la OBT. Durante el tratamiento en doble ciego, el seguimiento total fue de 1051 pacientes-años en el grupo que recibió Isentress® de 400 mg dos veces al día y de 322 pacientes-años en el grupo que recibió placebo.

En el caso de los pacientes del grupo que recibió Isentress® 400 mg dos veces al día + OBT (es decir, seguimiento de 118.7 semanas) y en el grupo de comparación que recibió placebo + OBT (es decir, seguimiento de 71.0 semanas) que participaron en el análisis combinado correspondiente a los estudios P018 y P019, los eventos clínicos adversos informados con mayor frecuencia (>10% en cualquier grupo) de todas las intensidades e independientes de la causalidad fueron: diarrea en el 26.6% y 24.9%, náuseas en el 13.6% y 16.0%, cefalea en el 12.1% y 13.5%, nasofaringitis en el 14.3% y 8.9%, fatiga en el 12.1% y 5.9%, infección respiratoria del tracto superior en el 15.8% y 10.1%, bronquitis en el 12.1% y 6.8%, pirexia en el 9.7% y 13.9%, vómito en el 8.9% y 11.0% de los pacientes, respectivamente. En este análisis combinado, los índices de discontinuación de la terapia debido a eventos adversos (clínicos y en el laboratorio) fueron del 4.5% en los pacientes que recibieron Isentress® + OBT y del 5.5% en los pacientes que recibieron placebo + OBT.

Eventos Adversos relacionados a Medicamentos

Los eventos adversos clínicos nombrados a continuación fueron considerados por los investigadores como de intensidad moderada a severa y de causalidad relacionada con Isentress® o placebo solo o en combinación con OBT.

En la Tabla 5 se presentan los eventos adversos clínicos relacionados con el medicamento de intensidad moderada a severa que se produjeron en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos con previa exposición a tratamientos en cualquier grupo de tratamiento.

Tabla 5: Porcentaje de Pacientes con Eventos Adversos Relacionados con el Medicamento □ de Intensidad Moderada a Severa que se Produjeron en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos con previa exposición a tratamientos en Cualquier Grupo de Tratamiento □ □

Clase de Órgano del Sistema, Término Preferido	Estudios Aleatorizados P018 y P019	
	ISENTRESS® de 400 mg dos veces al día + OBT N = 462	Placebo + OBT N = 237
	Promedio Seguimiento (semanas) 118.7 %	Promedio Seguimiento (semanas) 71.0 %
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	1.5	2.1
Trastornos en el Sistema Nervioso		
Cefalea	2.2	0.4
* Incluye eventos adversos al menos posibles, probables o muy probablemente relacionados con el fármaco		
**N=número total de pacientes por grupo de tratamiento		

Los eventos adversos clínicos relacionados con el medicamento, que se produjeron en menos del 2% de los pacientes sin tratamiento previo (n=462) que recibieron ISENTRESS® + OBT, y tuvieron una intensidad de moderada a severa, figuran a continuación por Clases de Órgano del Sistema.

[Comunes (≥1/100, <1/10), Poco comunes (≥1/1.000, <1/100)]

Trastornos Cardiacos

Poco comunes: extrasístoles ventriculares

Trastornos en el Oído y Laberinto

Poco comunes: vértigo

Trastornos Oculares

Poco comunes: problemas visuales

Trastornos Gastrointestinales

Comunes: diarrea, náuseas.

Poco comunes: dolor abdominal, distensión abdominal, dolor abdominal superior, vómito, estreñimiento, malestar abdominal, dispepsia, flatulencia, gastritis, enfermedad de reflujo gastroesofágico, boca seca, eructo.

Trastornos Generales y Trastornos en el Lugar de la Administración

Comunes: astenia, fatiga

Poco comunes: fiebre, escalofríos, edema facial, edema periférico.

Trastornos Hepatobiliares

Poco comunes: hepatitis

Trastornos en el Sistema Inmunológico

Poco comunes: hipersensibilidad al medicamento

Infecciones y diseminaciones

Poco comunes: herpes simple, herpes genital, gastroenteritis

Investigaciones

Poco comunes: disminución de peso, aumento de peso

Trastornos en el Metabolismo y Nutrición

Poco comunes: diabetes mellitus, dislipidemia, aumento del apetito, disminución del apetito

Trastornos Musculoesqueléticos y en el Tejido Conectivo

Poco comunes: artralgia, mialgia, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, osteoporosis, poliartritis

Trastornos en el Sistema Nervioso

Poco comunes: mareos, neuropatía periférica, parestesia, somnolencia, cefalea tensional, temblor

Trastornos Psiquiátricos

Poco comunes: depresión, insomnio, ansiedad

Trastornos Renales y Urinarios

Poco comunes: nefritis, nefrolitiasis, nocturia, insuficiencia renal, nefritis tubulointerstitial.

Trastornos en el Sistema Reproductivo y Mamas

Poco comunes: ginecomastia

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos

Poco comunes: epistaxis

Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo

Poco comunes: lipodistrofia adquirida, rash, hiperhidrosis, dermatitis acneiforme, eritema, lipohipertrofia, sudoración nocturna, rash macular, rash maculopapular, rash prurítico, xerodermia, prurigo, lipoatrofia, prurito

Eventos Serios

Los siguientes eventos adversos clínicos serios relacionados con el medicamento se informaron en los estudios clínicos: gastritis, hepatitis, insuficiencia renal, herpes genital, sobredosis accidental.

Eventos adversos en pacientes sin previa exposición a tratamientos

La siguiente evaluación de seguridad de Isentress® en pacientes sin previa exposición a tratamiento se basa en el Protocolo 021 (Startmrk), un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado activo de pacientes con tratamiento naïve, con Isentress® de 400 mg dos veces al día en combinación con una dosis fija de emtricitabina 200 mg (+) tenofovir 245 mg, (N=281) versus efavirenz (EFV) 600 mg a la hora de acostarse en combinación con emtricitabina (+) tenofovir (N=282). Durante el tratamiento doble ciego, el seguimiento total para los pacientes con Isentress® de 400 mg dos veces al día + emtricitabina (+) tenofovir fue de 1104

pacientes-año y para los pacientes con efavirenz de 600 mg a la hora de acostarse + emtricitabina (+) tenofovir fue de 1036 pacientes-año.

En el grupo que recibió ISENTRESS®, el número (%) de pacientes con eventos adversos clínicos y con eventos adversos relacionados al fármaco fue menos frecuente que en el grupo que recibió efavirenz, basado en los valores P nominales (0.325 y <0.001, respectivamente). En este estudio, las tasas de discontinuación de la terapia debido a eventos adversos (clínicos y del laboratorio) fueron de 5.0% en los pacientes que recibieron Isentress® + emtricitabina (+) tenofovir y de 10.0% en los pacientes que recibieron efavirenz + emtricitabina (+) tenofovir.

En el caso de los pacientes del grupo que recibió Isentress® de 400 mg dos veces al día + emtricitabina (+) tenofovir y del grupo que recibió el comparador, efavirenz 600 mg a la hora de acostarse + emtricitabina (+) tenofovir, los eventos adversos clínicos informados con mayor frecuencia (>10% en cualquier grupo), de todas las intensidades e independiente de la causalidad se muestran en el Tabla 6.

Tabla 6: Porcentaje de Pacientes con el Evento Adverso Informado con Mayor Frecuencia (>10%) de Todas las Intensidades e Independiente de la Causalidad que se Produjeron en los Pacientes sin Previa Exposición a Tratamiento en Cualquier Grupo de Tratamiento

Clase de Órgano del Sistema, Eventos Adversos	Estudio Aleatorizado P021	
	ISENTRESS® 400 mg Dos veces al día + Emtricitabina (+) Tenofovir (n = 281) [†] %	Efavirenz 600 mg (a la hora de acostarse) + Emtricitabina (+) Tenofovir (n = 282) [†] %
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	25.6	27.0
Náuseas	16.7	14.5
Vómito	8.2	10.6
Trastornos Generales y Trastornos en el lugar de la Administración		
Fatiga	9.3	13.5
Pirexia	15.7	13.8
Infecciones e Infestaciones		
Influenza	11.7	13.5
Nasofaringitis	26.7	22.3
Infeción	21.4	20.2

respiratoria del tracto superior		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Artralgia	8.5	11.7
Dolor de espalda	12.1	9.9
Trastornos del Sistema Nervioso		
Mareos	16.4	38.3
Cefalea	26.0	28.4
Trastornos Psiquiátricos		
Sueños anormales	8.2	13.1
Ansiedad	8.9	11.0
Depresión	10.3	11.7
Insomnio	15.7	14.9
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		
Tos	16.7	12.1
Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo		
Rash	7.8	13.8
*Las intensidades se definen como: Leve (conciencia de un signo o síntoma, pero fácilmente tolerado); Moderada (incomodidad suficiente para causar interferencia con las actividades usuales); Severa (incapacidad con inhabilidad para trabajar o realizar las actividades usuales).		
†n=Número total de pacientes por grupo de tratamiento.		

Eventos SNC

En los pacientes sin previa exposición a tratamiento (P021) los eventos adversos del sistema Nervioso Central (SNC), medidos por la proporción de pacientes con 1 o más síntomas SNC (descritos a continuación), fueron reportados significativamente con menos frecuencia en el grupo que recibió Isentress® + emtricitabina (+) tenofovir en comparación con el grupo que recibió efavirenz + emtricitabina (+) tenofovir, $p < 0.001$, < 0.001 y < 0.001 para eventos acumulativos a lo largo de las Semanas 8, 48 y 96, respectivamente. El porcentaje de pacientes con 1 o más síntomas SNC en el grupo que recibió Isentress® fue de 20.3% comparado con 52.1% del grupo que recibió efavirenz para la semana 8, y 26.3% comparado con 58.5% para la semana 48 y 28.8 comparado con 60.6% para la semana 96. Los eventos adversos SNC para este análisis fueron: mareos, insomnio, concentración afectada, somnolencia, depresión, pesadillas, estado de confusión, ideas suicidas, trastorno del sistema nervioso, trastorno psicótico, sueños anormales, intento de suicidio, psicosis aguda, delirio, nivel de conciencia deprimido, alucinación, alucinación auditiva, suicidio y depresión mayor.

Eventos Adversos Relacionados al medicamento

Los eventos adversos clínicos nombrados a continuación fueron considerados por los investigadores como de intensidad moderada a severa y de causalidad relacionada con Isentress® o efavirenz solo o en combinación con emtricitabina (+) tenofovir.

En el Tabla 7 se presentan los eventos adversos clínicos relacionados con el medicamento de intensidad moderada a severa que se produjeron en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos sin previa exposición a tratamiento en cualquier grupo de tratamiento.

Tabla 7: Porcentaje de Pacientes con Eventos Adversos Relacionados con el medicamento* de Intensidad Moderada a Severa que se Produjeron en $\geq 2\%$ de Pacientes Adultos sin Previa Exposición a Tratamiento □□ en Cualquier Grupo de Tratamiento.

Clase de Órgano del Sistema, Término Preferido	Estudio Aleatorizado P021	
	ISENTRESS® 400 mg Dos veces al día + Emtricitabina (+) Tenofovir N = 281 %	Efavirenz 600 mg (a la hora de acostarse) + Emtricitabina (+) Tenofovir N = 282 %
Trastornos Gastrointestinales		
Diarrea	1.1	2.8
Náuseas	2.8	3.5
Trastornos Generales y Trastornos en el lugar de la Administración		
Fatiga	1.8	2.8
Trastornos del Sistema Nervioso		
Mareos	1.8	6.4
Cefalea	3.9	5.0
Trastornos Psiquiátricos		
Insomnio	3.6	3.9
Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo		
Rash	0.0	2.8
Rash Maculopapular	0.0	2.5
* Incluye eventos adversos al menos, posibles, probables, o al parecer muy relacionados con el fármaco		
**N=Número total de pacientes por grupo de tratamiento		

Los eventos adversos clínicos relacionados con el fármaco que se produjeron en menos del 2% de los pacientes sin previa exposición a tratamiento (n=281) que recibieron ISENTRESS® + emtricitabina (+) tenofovir y tuvieron una intensidad de moderada a severa, figuran a continuación por Clases de Órgano del Sistema.

[Comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco comunes ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)]

Trastornos en la Sangre y Sistema Linfático

Poco comunes: dolor en los nódulos linfáticos, neutropenia, anemia, linfadenopatía.

Trastornos en el Oído y Laberinto

Poco comunes: tinnitus, vértigo

Trastornos Gastrointestinales

Comunes: diarrea, dolor abdominal

Poco comunes: vomito, dolor abdominal superior, dispepsia, duodenitis erosiva, enfermedad del reflujo gastroesofágico, distensión abdominal.

Trastornos Generales y condiciones en el sitio de Administración

Comunes: fatiga, astenia

Poco comunes: masa submandibular

Trastornos hepato biliarios

Poco comunes: hepatitis alcohólica

Trastornos en el Sistema Inmunológico

Poco comunes: síndrome de reconstitución inmune

Infecciones y diseminaciones

Poco comunes: herpes zoster, gastroenteritis, foliculitis, absceso en los nodos linfáticos

Trastornos en el Metabolismo y Nutrición

Poco comunes: disminución del apetito, hipercolesterolemia, trastorno de grasa corporal

Trastornos Musculo esqueléticos y en el Tejido Conectivo

Poco comunes: artritis, dolor de cuello

Trastornos en el Sistema Nervioso

Comunes: mareos

Poco comunes: hipersomnia, somnolencia, deterioro de la memoria

Trastornos Psiquiátricos

Comunes: sueños anormales, pesadillas, depresión

Poco comunes: ansiedad, desorden mental, estado de confusión, depresión mayor, intento de suicidio.

Trastornos Renales y Urinarios

Comunes: nefrolitiasis

Trastornos en el Sistema Reproductivo y Mamas

Poco comunes: disfunción eréctil

Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo

Poco comunes: acne, alopecia, lesiones de la piel, lipoatrofia

Eventos Serios

Los siguientes eventos adversos serios relacionados con el fármaco fueron reportados en el estudio clínico P021, en pacientes sin previa exposición a tratamiento que recibieron Isentress® + emtricitabina (+) tenofovir: anemia, síndrome de reconstitución inmune, desorden mental, intento de suicidio, depresión.

Oncemrk (Protocolo 292, Isentress 1200 mg [2 x 600 mg] una vez al día)

Se evaluó la seguridad de Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día en un estudio controlado activo doble ciego aleatorizado en 797 pacientes infectados por el VIH-1, comparando 531 pacientes que recibieron ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez diariamente con 266 pacientes que recibieron ISENTRESS 400 mg dos veces al día, cada uno en combinación con emtricitabina (+) tenofovir. El seguimiento total de los pacientes con Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día fue de 515,6 años-paciente y para Isentress 400 mg dos veces al día fue de 257,7 años-paciente.

La proporción de pacientes con experiencias adversas clínicas y de laboratorio relacionadas con fármacos en el grupo que recibió Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día y el grupo que recibió Isentress 400 mg dos veces al día fueron generalmente similares (24,5%, 1,5% frente a 25,6% , 1,5%, respectivamente).

Las tasas de interrupción del tratamiento debido a las experiencias adversas clínicas y de laboratorio fueron 0,8% y 0,4% en pacientes que recibieron Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día y 2,3% y 0% en pacientes que recibieron Isentress 400 mg dos veces al día.

Las experiencias adversas clínicas más frecuentes (> 10% en cualquiera de los grupos de tratamiento), de todas las intensidades e independientemente de la causalidad, respectivamente, fueron cefalea (13,4% frente a 10,9%), náuseas (11,3% frente a 9,8%) y diarrea % Frente a 11,3%).

No hubo reacciones adversas clínicas relacionadas con fármacos de intensidad moderada a severa que ocurrieron en $\geq 2\%$ de los pacientes notificados en cualquiera de los grupos de tratamiento.

Las tasas de experiencias adversas clínicas graves fueron similares entre los pacientes que recibieron Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día y en pacientes que recibieron Isentress 400 mg dos veces al día (5,8% versus 9,4%, respectivamente). Las tasas de experiencias adversas clínicas relacionadas con fármacos graves fueron también similares entre los grupos de tratamiento (0,2% frente a 0,8%, respectivamente).

Eventos adversos seleccionados - adultos

Se informó de la aparición de cáncer en pacientes con exposición a tratamientos que iniciaron Isentress® o placebo, ambos con OBT, y en pacientes sin previa exposición a tratamiento que iniciaron Isentress® o efavirenz, ambos con emtricitabina (+) tenofovir; varios fueron recurrentes. Los tipos y tasas de tipos específicos de cáncer fueron los esperados en una población altamente inmunodeficiente (muchos tenían recuentos de células CD4+ inferiores a 50 células/mm³ y la mayoría tenía un diagnóstico previo de SIDA). En estos estudios, el riesgo de desarrollar cáncer es similar en el grupo que recibió Isentress® y en el grupo que recibió el comparador.

Se observaron anomalías en los resultados de laboratorio de la creatina quinasa grado 2-4 en pacientes tratados con Isentress®. Miopatía y rabdomiólisis han sido reportadas. Se debe usar con precaución en pacientes con mayor riesgo de sufrir miopatía o rabdomiólisis, como pacientes que reciban medicamentos concomitantes conocidos como causantes de estas condiciones.

Se observó rash más comúnmente en pacientes con exposición a tratamientos que recibieron regímenes que contenían Isentress® + darunavir comprado con los pacientes que recibieron Isentress® sin darunavir o darunavir sin Isentress®. Sin embargo, el rash que fue considerado relacionado al medicamento se observó en tasas similares para los tres grupos. Este rash tuvo una severidad de leve a moderado y no limitó la terapia, no se dio ninguna discontinuación del tratamiento debido al rash. Se observó rash menos comúnmente en los pacientes sin exposición previa a tratamiento que recibieron Isentress® comparado con efavirenz, cada uno en combinación con emtricitabina (+) tenofovir.

Pacientes con condiciones coexistentes

Pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B y/o de la hepatitis C

En estudios fase III, se permitió enrolar pacientes con exposición a tratamientos (N=114/699 o 16%) y sin previa exposición a tratamiento (N=34/563 o 6%) que presentaran coinfección crónica (pero no aguda) activa de hepatitis B y/o hepatitis C, siempre que las pruebas de función hepática basales no excedieran en 5 veces

el límite superior normal. En general, el perfil de seguridad de ISENTRESS® en pacientes con coinfección de hepatitis B y/o hepatitis C fue similar al de los pacientes sin coinfección de hepatitis B y/o C, aunque los índices de anormalidades en los resultados de laboratorio de AST y ALT fueron un tanto mayores en el subgrupo con coinfección de hepatitis B y/o hepatitis C para ambos grupos de tratamiento.

Experiencias adversas pediátricas

2 a 18 Años de edad

Isentress® ha sido estudiado en 126 pacientes niños y adolescentes de 2 a 18 años infectados con VIH-1, que han recibido tratamiento antirretroviral, en combinación con otros agentes anti-retrovirales, en el estudio IMPACT P1066. De los 126 pacientes, 96 recibieron la dosis recomendada de Isentress®.

En estos 96 niños y adolescentes, la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento hasta la semana 24 fueron comparables con aquellas observadas en adultos.

Un paciente experimentó reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento de Grado 3, hiperactividad psicomotora, comportamiento anormal e insomnio; un paciente experimentó una reacción adversa grave Grado 2, rash alérgico.

Un paciente experimentó anormalidades relacionadas con el medicamento en pruebas de laboratorio, AST de Grado 4, y ALT de Grado 3 las cuales fueron consideradas graves.

4 semanas a menos de 2 años de edad

Isentress también se ha estudiado en 26 niños infectados por VIH-1 y niños de 4 semanas a menos de 2 años de edad, en combinación con otros fármacos antirretrovirales en el estudio IMPACT P1066.

En estos 26 lactantes y niños pequeños, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el fármaco hasta la semana 48 fueron comparables a las observadas en adultos.

Un paciente experimentó una erupción alérgica grave relacionada con el medicamento de grado 3 que resultó en la interrupción del tratamiento.

Neonatos expuestos al VIH-1

En 42 neonatos tratados con Isentress durante hasta 6 semanas desde el nacimiento y seguidos durante un total de 24 semanas en el estudio IMPAACT P1110 no hubo experiencias clínicas adversas relacionadas con fármacos y tres (Una de neutropenia transitoria de Grado 4 en un sujeto que recibía un régimen que contenía zidovudina para la profilaxis de la transmisión de madre a hijo) y dos elevaciones de bilirrubina (una de cada uno, Grado 1 y Grado 2) consideradas no graves y que no requerían Terapia específica). El perfil de seguridad en recién nacidos fue en general similar al observado en pacientes ancianos tratados con Isentress. No se observaron diferencias clínicamente significativas en el perfil de eventos adversos de los recién nacidos en comparación con los adultos.

Experiencia posmercado

Los siguientes eventos adversos adicionales han sido reportados en experiencia posmercado sin tener en cuenta la causalidad:

Trastornos en la Sangre y Sistema Linfático

Trombocitopenia

Trastornos Hepatobiliares

Falla hepática (con y sin hipersensibilidad asociada) en pacientes con enfermedad hepática subyacente y/o medicamentos concomitantes.

Trastornos Musculoesqueléticos y en el Tejido Conectivo

Rabdomiolisis

Trastornos en sistema nervioso central

Ataxia cerebelosa

Trastornos Psiquiátricos

Depresión (particularmente en pacientes con una historia preexistente de enfermedad psiquiátrica), incluidas ideas y comportamientos suicidas

Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo síndrome de Stevens-Johnson, rash con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés).

Interacciones:

Efecto de Raltegravir sobre 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-glicoproteína. De acuerdo con esta información, no se espera que ISENTRESS® afecte la farmacocinética de fármacos que son sustratos de estas enzimas o P-glicoproteína (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 los estudios de interacción farmacológica realizados con la dosis de 400 mg dos veces al día, raltegravir no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de los siguientes: anticonceptivos hormonales, metadona, maraviroc, tenofovir, midazolam, lamivudina, etravirina, darunavir / ritonavir y boceprevir. En un estudio de interacción con fármacos de dosis múltiples, los valores de ABC de etinilestradiol y norelgestromina fueron 98% y 114%, respectivamente, cuando se coadministraron con raltegravir en comparación con cuando se administraron sin raltegravir. En un estudio de interacción de múltiples dosis de fármacos, el ABC de tenofovir y las concentraciones mínimas de coadministración con raltegravir fueron del 90% y 87% de los valores obtenidos con tenofovir en monoterapia. En otro estudio de interacción con fármacos, el ABC de midazolam por 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 versus efavirenz. Los hallazgos de los ensayos clínicos realizados con ISENTRESS 400 mg dos veces al día para evaluar el efecto del raltegravir en fármacos coadministrados y presentados en la Tabla 4 pueden extenderse a raltegravir 1200 mg una vez al día, a menos que se indique lo contrario.

Efectos de otros agentes sobre la farmacocinética de Raltegravir

Raltegravir no es un sustrato de las enzimas del 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.

Inductor de enzimas de metabolización de medicamentos

La coadministración de Isentress® 400mg dos veces al día con medicamentos que son potentes inductores de UGT1A1, tales como rifampicina (un inductor de numerosas enzimas metabolizantes del fármaco), reduce las concentraciones plasmáticas de Isentress®. 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®.

Se desconoce el impacto de fármacos que son fuertes inductores de UGT1A1 como rifampicina en Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día, pero es probable que la coadministración disminuya los niveles mínimos de raltegravir basados en la reducción en las concentraciones mínimas observadas con Isentress 400 mg dos veces al día; Por lo tanto no se recomienda la coadministración con Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día. Se desconoce el impacto de otros inductores fuertes de las enzimas metabolizadoras de fármacos, como la fenitoína y el fenobarbital, en la UGT1A1, por lo que no se recomienda la coadministración con Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día. En los estudios de interacción farmacológica, efavirenz no tuvo un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día, por lo que otros inductores menos potentes (por ejemplo, efavirenz, nevirapina, rifabutina, glucocorticoides, Pioglitazona) con Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

Inhibidores de AGT1A1

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 para Isentress® 400mg dos veces al día.

La coadministración de atazanavir con Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día aumenta significativamente los niveles plasmáticos de raltegravir, por lo que no se recomienda la administración concomitante de Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

Antiácidos

La administración simultánea de Isentress® con antiácidos que contienen cationes metálicos bivalentes 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.

La coadministración de Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con los antiácidos de aluminio / magnesio y carbonato de calcio es probable que resulten en reducciones clínicamente significativas en los niveles plasmáticos de raltegravir. Sobre la base de estos hallazgos, no se recomienda la coadministración de aluminio / magnesio y carbonato de calcio que contenga antiácidos con Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día

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.

El análisis farmacocinético de población de Oncemrk (Protocolo 292) demostró que la administración concomitante de Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día con inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores H₂ no produjo cambios estadísticamente significativos en la farmacocinética de raltegravir. Se obtuvieron resultados comparables de eficacia y seguridad en ausencia o presencia de estos agentes de alteración del pH gástrico. Basándose en estos datos, los inhibidores de la bomba de protones y los bloqueadores de H₂ pueden ser coadministrados con Isentress 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

Consideraciones adicionales

En estudios de interacción farmacológica de Isentress 400 mg dos veces al día con 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. (Véanse las subsecciones Inductores de Enzimas e Inhibidores de Metabolización de Drogas de UGT1A1 arriba).

No se han realizado estudios para evaluar las interacciones farmacológicas de ritonavir, tipranavir / ritonavir, boceprevir o etravirina con ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día. Aunque las magnitudes de cambio en la exposición a raltegravir de ISENTRESS 400 mg dos veces al día con ritonavir, boceprevir o etravirina fueron pequeñas, el impacto de tipranavir / ritonavir fue mayor (Radio medio geométrico C_{valle} = 0,45, Radio medio geométrico ABC = 0,76). No se recomienda la coadministración de ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día y tipranavir / ritonavir.

Estudios previos de ISENTRESS 400 mg dos veces al día mostraron que la coadministración de tenofovir (un componente de Truvada®) aumentó la exposición al raltegravir. Se identificó que TRUVADA® aumentó la biodisponibilidad de raltegravir 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día en un 12%, sin embargo su impacto no es clínicamente significativo. Por lo tanto, se permite la coadministración de Truvada® e ISENTRESS 1200 mg (2 x 600 mg) una vez al día.

En la Tabla 4, a continuación se describen más detalladamente las interacciones farmacológicas.

Fármaco Coadministrado	Dosis/Programa del Fármaco Coadministrado	Dosis/Programa de Raltegravir	Tasa (Intervalo de Confianza del 90%) de los Parámetros Farmacocinéticos de Raltegravir con/sin un Fármaco Coadministrado; Sin Efecto = 1.00			
			n	C _{max}	ABC	C _{min}
Antiácido magnesio hidróxido	Dado con raltegravir			0.56 (0.42 , 0.73)	0.51 (0.40 , 0.65)	0.37 (0.29 , 0.48)
	20 mL dosis única dada 2 horas antes de raltegravir	23	0.49 (0.33 , 0.71)	0.49 (0.35 , 0.67)	0.44 (0.34 , 0.55)	
	20 mL dosis única dada 2 horas después de raltegravir	23	0.78 (0.53 , 1.13)	0.70 (0.50 , 0.96)	0.43 (0.34 , 0.55)	

	20 mL dosis única dada 6 horas antes de raltegravir		16	0.90 (0.58 ,1.40)	0.87 (0.64 ,1.18)	0.50 (0.39 ,0.65)
	20 mL dosis única dada 6 horas después de raltegravir		16	0.90 (0.58 ,1.41)	0.89 (0.64 ,1.22)	0.51 (0.40 ,0.64)
antiácido de aluminio e hidróxido de magnesio	20 mL dosis única administrada 12 horas después de raltegravir	1200 mg dos veces al día	19	0.86 (0.65 ,1.15)	0.86 (0.73 ,1.03)	0.42 (0.34 ,0.52)
Antiácido carbonato de calcio	3000 mg single dose given with raltegravir	1200 mg single dose	19	0.26 (0.21 ,0.32)	0.28 (0.24 ,0.32)	0.52 (0.45 ,0.61)
	3000 mg single dose given 12 hours after raltegravir			0.98 (0.81 ,1.17)	0.90 (0.80 ,1.03)	0.43 (0.36 ,0.51)
atazanavir	400 mg diarios	100 mg en dosis única	10	1.53 (1.11 ,2.12)	1.72 (1.47 ,2.02)	1.95 (1.30 ,2.92)
atazanavir	400 mg diarios	1200 mg en dosis única	14	1.16 (1.01 ,1.33)	1.67 (1.34 ,2.10)	1.26 (1.08 ,1.46)
atazanavir/ritonavir	300 mg/100 mg diarios	400 mg dos veces al día	10	1.24 (0.87 ,1.77)	1.41 (1.12 ,1.78)	1.77 (1.39 ,2.25)
boceprevir	800 mg tres veces al día	400 mg en dosis única	22	1.11 (0.91 ,1.36)	1.04 (0.88 ,1.22)	0.75 (0.45 ,1.23)
antiácido de carbonato de calcio	3000 mg dosis única	400 mg dos veces al día	24	0.48 (0.36 ,0.63)	0.45 (0.35 ,0.57)	0.68 (0.53 ,0.87)

darunavir/ ritonavir	600 mg/100 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día	6 (0.67 (0.33 (0.16) 1.37)	0.71 (0.38 (0.33) 1.33)	1.38 (0.16 (12.12))
efavirenz	600 mg diarios	400 mg en dosis única	9 (0.64 (0.41 (0.98) 0.98)	0.64 (0.52 (0.80) 0.80)	0.79 (0.49 (1.28))
efavirenz	600 mg diarios	1200 mg en dosis única	21 (0.91 (0.70 (1.17) 1.17)	0.86 (0.73 (1.01) 1.01)	0.94 (0.76 (1.17))
etravirina	200 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día	19 (0.89 (0.68 (1.15) 1.15)	0.90 (0.68 (1.18) 1.18)	0.66 (0.34 (1.26))
omeprazol	20 mg diarios	400 mg en dosis única	14 (10 para ABC)) 6.10)	4.15 (2.82 (4.56) 4.56)	3.12 (2.13 (1.93))
rifampicina	600 mg diarios	400 mg en dosis única	9 (0.62 (0.37 (1.04) 1.04)	0.60 (0.39 (0.91) 0.91)	0.39 (0.30 (0.51))
rifampicina	600 mg diarios	800 mg dos veces al día	14 (1.62 (1.12 (2.33) 2.33)	1.27* (0.94 (1.71) 1.71)	0.47* (0.36 (0.61))
ritonavir	100 mg dos veces al día	400 mg en dosis única	10 (0.76 (0.55 (1.04) 1.04)	0.84 (0.70 (1.01) 1.01)	0.99 (0.70 (1.40))
tenofovir	300 mg diarios	400 mg dos veces al día	9 (1.64 (1.16 (2.32) 2.32)	1.49 (1.15 (1.94) 1.94)	1.03 (0.73 (1.45))
tipranavir/ ritonavir	500 mg/200 mg dos veces al día	400 mg dos veces al día	15 (14 para C _{min}))) 1.46)	0.76 (0.49 (1.19) 1.19)	0.45 (0.31 (0.66))

*Comparado con la administración única de 400 mg dos veces al día

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

ISENTRESS® está indicado en combinación con otros agentes antiretrovirales. ISENTRESS® puede ser administrado con o sin alimentos.

ISENTRESS® está disponible en las siguientes presentaciones:

Tableta recubierta de 600mg para uso una vez al día

Tabletas por 400 mg dos veces al día

Tabletas masticables en concentraciones de 100 mg (ranurada) y 25 mg para uso dos veces al día

Gránulos en suspensión (sachet de uso único e 100mg) para uso como se describe en las tablas 1 y 2.

Dado que las formulaciones no son bioequivalentes, no sustituya las tabletas de 400mg por tabletas de 600mg para alcanzar la dosis de 1200mg una vez al día ni sustituya las masticables o los gránulos para suspensión para lograr la dosis de 400 o 600mg.

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

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

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

Adultos:

Recomendaciones de dosis para ISENTRESS en pacientes adultos	
Población	Dosis recomendada
Pacientes recién diagnosticados o pacientes en estado de supresión virológica inicial con régimen con ISENTRESS 400mg dos veces al día.	* 1200mg (2x600) una vez al día O 400 mg dos veces al día
Pacientes previamente tratados	400 mg dos veces al día

* No sustituya la tableta de 400 mg por la de 600mg para alcanzar 1200mg una vez al día.

Pacientes Pediátricos:

Recomendaciones de dosis para ISENTRESS en pacientes pediátricos	
Población	Dosis recomendada

Con peso de al menos 40Kg para: <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes recién diagnosticados • pacientes en estado de supresión virológica inicial con régimen con Isentress 400mg dos veces al día. 	* 1200mg (2x600) una vez al día O 400 mg dos veces al día O 300 mg dos veces al día en tabletas masticables (Tabla 1)
Con peso de al menos 25Kg y con capacidad de tragar la tableta	400 mg dos veces al día O Según el peso la dosis de tableta masticable dos veces al día como se especifica en la tabla 1.
Con al menos 4 semanas de vida y un peso de hasta 25 Kg	Según el peso dos veces al día de suspensión oral o tableta masticable como se especifica en la tabla 2.
Desde el nacimiento hasta la 4 semana de vida (28 días) pesando al menos 2Kg +	Según el peso una vez al día o dos veces al día de suspensión oral como se especifica en la tabla 3.

* No sustituya la tableta de 400 mg por la de 600mg para alcanzar 1200mg una vez al día.
 + Para neonatos a término. No hay datos disponibles en neonatos pretérmino.

Tabla 1: Dosis Recomendada* de ISENTRESS® Tablet 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:

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 3 a 25 Kg

Peso Corporal (kg)	Volumen (Dosis) de Suspensión a ser administrada	Número de tabletas masticables
3 a < 4	2.5 mL (25 mg) dos veces al día	
4 a < 6	3 mL (30 mg) dos veces al día	
6 a < 8	4 mL (40 mg) dos veces al día	
8 a < 11	6 mL (60 mg) dos veces al día	
11 a < 14 ⁺	8 mL (80 mg) dos veces al día	3 x 25 mg dos veces al día
14 a < 20 ⁺	10 mL (100 mg) dos veces al día	1 x 100 mg dos veces al día
20 a < 25		1,5 x 100 mg [‡] dos veces al día

*La recomendación de 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.

Tabla 3. Dosis recomendada de Isentress® Suspensión oral en pacientes neonatos a término (Desde el nacimiento a 4 semanas de edad)
 Nota: Si la madre ha tomado Isentress® 2 a 24 horas antes del parto, la primera dosis del neonato se debe dar en las primeras 24 a 48 horas después del nacimiento.

Peso corporal (Kg)	Volumen (dosis) de suspensión oral para ser administrada
Desde nacimiento a semana de edad – Dosificación de una vez al día *	
2 a <3	0.4 ml (4 mg) dos veces al día
3 a <4	0.5 ml (5 mg) dos veces al día
4 a <5	0.7 ml (7 mg) dos veces al día
De la semana 1 a 4 de edad – Dosificación dos veces al día +	
2 a < 3	0.8 ml (8 mg) dos veces al día
3 a <4	1 ml (10 mg) dos veces al día
4 a <5	1.5 ml (15 mg) dos veces al día

*La recomendación de dosis basada en el peso para las está basada en aproximadamente 1.5 mg/ Kg/ dosis dos veces al día.
 + La recomendación de dosis basada en el peso para las está basada en aproximadamente 3 mg/ Kg/ dosis dos veces al día.

Cada sachet de uso único con gránulos para suspensión oral 100mg que se recontuirán en una concentración final de 10mg/mL. La suspensión debe

administrarse dentro de los 30 primeros minutos después de la mezcla. Para más detalles de la preparación y administración de la mezcla, vea instrucciones de uso.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017012347 emitido mediante Acta No. 01 de 2017, numeral 3.1.6.4 con el fin de continuar proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017084042
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017084042

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

3.1.6.3 DOLOTRIN TABLETA 325 mg

Expediente : 19953195
Radicado : 2017068053 / 2017171585
Fecha : 24/11/2017
Interesado : Laboratorios Licol S.A.S
Fabricante : Granules India Limited

Composición:

Cada Tableta contiene Acetaminofén Compresión Directa 90% (361,30 mg) equivalentes a 325 mg de acetaminofén / Tableta

Forma Farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

- Analgésico y Antipirético
- Tratamiento del dolor ligero/moderado o fiebre (cefaleas, mialgias dolor de espalda, dolor dental, dismenorrea, molestias asociadas a los resfriados o gripe, y otras).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Acetaminofén, adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Precauciones y Advertencias:

Pacientes alcohólicos, con hepatitis viral u otras enfermedades hepáticas tienen mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad al medicamento, debido a que la conjugación del fármaco puede ser reducida. La depleción de las reservas de glutatión hepático limita la capacidad del hígado para conjugar el acetaminofén, predisponiendo al paciente a nuevas lesiones hepáticas. Por lo tanto, en los pacientes con enfermedad hepática estable, se recomienda la administración de las dosis mínimas durante un máximo de 5 días.

Los pacientes no deben automedicarse con acetaminofén, si consumen más de tres bebidas alcohólicas al día. Se debe sospechar una toxicidad por este medicamento en pacientes alcohólicos con niveles de aminotransferasa superiores a 1000 U/L, debiéndose entonces monitorizar los niveles del fármaco en sangre.

La administración prolongada debe ser evitada en pacientes con enfermedad renal crónica, debido a que son varios los estudios que han puesto de manifiesto el riesgo que existe a desarrollar necrosis papilar, falla renal, o enfermedad renal terminal. Igualmente puede ser peligroso su uso cuando se administra para tratamiento de fiebre persistente en niños con malnutrición.

Los pacientes con deficiencia de las G6PD (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) tienen un mayor riesgo de producir hemólisis con este medicamento.

Igualmente el acetaminofén debe ser utilizado con precaución en los pacientes con asma, que muestren sensibilidad a los salicilatos, por haberse detectado broncoespasmos moderados y reversibles cuando se administraron dosis de 1.000 y 1.500 mg. Por lo que estas dosis deben evitarse cuando se trata a estos pacientes.

Los síntomas de infección aguda (dolor, fiebre, etc.) pueden ser enmascarados durante un tratamiento con acetaminofén en pacientes inmunosuprimidos. De manera que estos no deben automedicarse durante más de cinco días en el caso de los niños y durante más de diez días en los adultos.

El acetaminofén puede interferir con los sistemas de detección de glucosa reduciendo en 120% los valores promedios de la misma.

Se clasifica el acetaminofén en la categoría B de riesgo en el embarazo, para cualquiera de los tres trimestres. Aunque no existen datos que asocien este fármaco con efectos teratogénicos, tampoco se han realizado estudios controlados que demuestren que dicha asociación no existe. Aunque se han documentado casos aislados de asociación entre el uso del mismo durante el embarazo resultando en infantes con un menor peso y talla al nacer. A pesar de esto la FDA considera el acetaminofén, como el fármaco de elección durante el embarazo, siempre y cuando su utilización sea estrictamente necesaria.

Contiene acetaminofén. No usar con otros productos que contengan acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que tienen acetaminofén puede producir una sobredosis. La sobredosis de acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte. Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica 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 o que son grandes consumidores crónicos de alcohol. En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, 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.

Reacciones Adversas:

El acetaminofén es hepatotóxico aunque en la mayor parte de las ocasiones esta toxicidad es el resultado de una sobredosis o de dosis excesivas administradas crónicamente. La hepatotoxicidad inducida por este fármaco se manifiesta como necrosis hepática, ictericia, hemorragias, y encefalopatía. Después de una sobredosis, las lesiones hepáticas se manifiestan a los 2 o 3 días. En las 2-3 horas después de la sobredosis se observan náuseas/vómitos, disminución o pérdida del apetito, y dolor abdominal con elevación de las enzimas hepáticas e hipoprotrombinemia. Pueden producirse también hemorragias gastrointestinales secundarias a los bajos niveles de protrombina. La recuperación tiene lugar en cinco a diez días.

Los fármacos y agentes que afectan a la función del citocromo P 450 y el alcohol pueden agravar la intoxicación por acetaminofén.

También se ha sugerido que la administración de dosis elevadas en ayunas puede ser potencialmente hepatotóxica. En caso de sobredosis, el tratamiento de elección es la N-acetilcisteína, que actúa como donador de -SH en sustitución del glutatión.

Es poco frecuente que se produzca falla renal sin que primero se establezca la hepatotoxicidad. El riesgo de complicaciones renales es mayor en pacientes alcohólicos, y en pacientes con enfermedad renal subyacente incluyendo nefropatía diabética.

Se ha descrito metahemoglobinemia después de dosis elevadas de acetaminofén que puede ocasionar hemólisis y por tanto anemia hemolítica, con la correspondiente cianosis de las mucosas, uñas y piel. Los niños son más susceptibles que los adultos para desarrollar esta reacción adversa.

Otros efectos hematológicos asociados con el medicamento son la neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, y pancitopenia.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden manifestarse por urticaria, eritema, rash, y fiebre.

Interacciones:

Los antiácidos y la comida retrasan y/o disminuyen la absorción oral del medicamento. Las fenotiazinas interfieren con el centro termorregulador, de manera que el uso en combinación con el acetaminofén puede ocasionar hipotermia.

Los agentes que inhiben sistema enzimático CYP2E1 o CYP1A2 pueden, en principio, reducir el riesgo de hepatotoxicidad, al competir con el medicamento, reduciendo la generación de metabolitos tóxicos. Algunos fármacos que inhiben dichas isoenzimas son la cimetidina, la claritromicina, la eritromicina, el ketoconazol, algunas quinolonas como la ciprofloxacina y la levofloxacina, el omeprazol y la paroxetina. Sin embargo se desconoce la significancia clínica de estas posibles interacciones. Por el contrario, los fármacos que inducen las isoenzimas hepáticas puede incrementar el riesgo de una hepatotoxicidad por los metabolitos del fármaco. Algunos agentes inductores hepáticos son los barbitúricos, la isoniácida, la carbamazepina, la fenitoína, la rifampina, y el ritonavir. La combinación de isoniácida y acetaminofén ocasiona graves efectos hepatotóxicos en pacientes, mientras que los estudios en ratas han demostrado

que la administración previa de isoniacida agrava la hepatotoxicidad del medicamento.

No se recomienda el uso combinado de acetaminofén y salicilatos, por estar aumentado el riesgo de una nefropatía analgésica, incluyendo necrosis papilar y enfermedad renal terminal.

El acetaminofén es preferible a la aspirina en los pacientes que necesiten un analgésico estando anticoagulados con warfarina. Sin embargo éste también puede aumentar la respuesta de hipoprotrombinemia de la warfarina, aumentando el INR y el riesgo de hemorragias. Se recomienda por lo tanto, una estrecha vigilancia si se administra acetaminofén en pacientes anticoagulados, en particular cuando se usa en dosis grandes (más de 4 g por día) durante más de diez días.

Las concentraciones plasmáticas de acetaminofén aumentan un 50% después de administración de diflunisal, mientras que las concentraciones de este último no son afectadas.

Los pacientes tratados con prilocaína tienen un mayor riesgo desarrollar metahemoglobinemia.

Dosificación y Grupo Etario:

El esquema posológico con acetaminofén no deberá superar los 3g por día, repartidos en concentraciones que no proporcionen más de 500mg por toma. Para los niños la dosis no debe superar los 40mg/kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más de mg/kg por toma

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta la Auto No. 2017012349 emitido mediante Acta No. 01 de 2017, numeral 3.1.6.2 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva concentración para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 01

de 2017 SEM, numeral 3.1.6.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada Tableta contiene acetaminofén compresión directa 90% (361,30 mg) equivalentes a 325 mg de acetaminofén / Tableta

Forma Farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Analgésico y Antipirético

Tratamiento del dolor ligero/moderado o fiebre (cefaleas, mialgias dolor de espalda, dolor dental, dismenorrea, molestias asociadas a los resfriados o gripe, y otras).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Acetaminofén, adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Precauciones y Advertencias:

Pacientes alcohólicos, con hepatitis viral u otras enfermedades hepáticas tienen mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad al medicamento, debido a que la conjugación del fármaco puede ser reducida. La depleción de las reservas de glutatión hepático limita la capacidad del hígado para conjugarse el acetaminofén, predisponiendo al paciente a nuevas lesiones hepáticas. Por lo tanto, en los pacientes con enfermedad hepática estable, se recomienda la administración de las dosis mínimas durante un máximo de 5 días.

Los pacientes no deben automedicarse con acetaminofén, si consumen más de tres bebidas alcohólicas al día. Se debe sospechar una toxicidad por este medicamento en pacientes alcohólicos con niveles de aminotransferasa superiores a 1000 U/L, debiéndose entonces monitorizar los niveles del fármaco en sangre.

La administración prolongada debe ser evitada en pacientes con enfermedad renal crónica, debido a que son varios los estudios que han puesto de

manifiesto el riesgo que existe a desarrollar necrosis papilar, falla renal, o enfermedad renal terminal. Igualmente puede ser peligroso su uso cuando se administra para tratamiento de fiebre persistente en niños con malnutrición.

Los pacientes con deficiencia de las G6PD (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) tienen un mayor riesgo de producir hemólisis con este medicamento.

Igualmente el acetaminofén debe ser utilizado con precaución en los pacientes con asma, que muestren sensibilidad a los salicilatos, por haberse detectado broncoespasmos moderados y reversibles cuando se administraron dosis de 1.000 y 1.500 mg. Por lo que estas dosis deben evitarse cuando se trata a estos pacientes.

Los síntomas de infección aguda (dolor, fiebre, etc.) pueden ser enmascarados durante un tratamiento con acetaminofén en pacientes inmunosuprimidos. De manera que estos no deben automedicarse durante más de cinco días en el caso de los niños y durante más de diez días en los adultos.

El acetaminofén puede interferir con los sistemas de detección de glucosa

Se clasifica el acetaminofén en la categoría B de riesgo en el embarazo, para cualquiera de los tres trimestres. Aunque no existen datos que asocien este fármaco con efectos teratogénicos, tampoco se han realizado estudios controlados que demuestren que dicha asociación no existe. Aunque se han documentado casos aislados de asociación entre el uso del mismo durante el embarazo resultando en infantes con un menor peso y talla al nacer. A pesar de esto la FDA considera el acetaminofén, como el fármaco de elección durante el embarazo, siempre y cuando su utilización sea estrictamente necesaria.

Contiene acetaminofén. No usar con otros productos que contengan acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que tienen acetaminofén puede producir una sobredosis. La sobredosis de acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte. Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe

existir una evaluación médica 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 o que son grandes consumidores crónicos de alcohol. En pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, 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.

Reacciones Adversas:

El acetaminofén es hepatotóxico aunque en la mayor parte de las ocasiones esta toxicidad es el resultado de una sobredosis o de dosis excesivas administradas crónicamente. La hepatotoxicidad inducida por este fármaco se manifiesta como necrosis hepática, ictericia, hemorragias, y encefalopatía. Después de una sobredosis, las lesiones hepáticas se manifiestan a los 2 o 3 días. En las 2-3 horas después de la sobredosis se observan náuseas/vómitos, disminución o pérdida del apetito, y dolor abdominal con elevación de las enzimas hepáticas e hipoprotrombinemia. Pueden producirse también hemorragias gastrointestinales secundarias a los bajos niveles de protrombina. La recuperación tiene lugar en cinco a diez días.

Los fármacos y agentes que afectan a la función del citocromo P 450 y el alcohol pueden agravar la intoxicación por acetaminofén.

También se ha sugerido que la administración de dosis elevadas en ayunas puede ser potencialmente hepatotóxica. En caso de sobredosis, el tratamiento de elección es la N-acetilcisteína, que actúa como donador de -SH en sustitución del glutatión.

Es poco frecuente que se produzca falla renal sin que primero se establezca la hepatotoxicidad. El riesgo de complicaciones renales es mayor en pacientes alcohólicos, y en pacientes con enfermedad renal subyacente incluyendo nefropatía diabética.

Se ha descrito metahemoglobinemia después de dosis elevadas de acetaminofén que puede ocasionar hemólisis y por tanto anemia hemolítica, con la correspondiente cianosis de las mucosas, uñas y piel. Los niños son más susceptibles que los adultos para desarrollar esta reacción adversa.

Otros efectos hematológicos asociados con el medicamento son la neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, y pancitopenia.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden manifestarse por urticaria, eritema, rash, y fiebre.

Interacciones:

Los antiácidos y la comida retrasan y/o disminuyen la absorción oral del medicamento. Las fenotiazinas interfieren con el centro termorregulador, de manera que el uso en combinación con el acetaminofén puede ocasionar hipotermia.

Los agentes que inhiben sistema enzimático CYP2E1 o CYP1A2 pueden, en principio, reducir el riesgo de hepatotoxicidad, al competir con el medicamento, reduciendo la generación de metabolitos tóxicos. Algunos fármacos que inhiben dichas isoenzimas son la cimetidina, la claritromicina, la eritromicina, el ketoconazol, algunas quinolonas como la ciprofloxacina y la levofloxacina, el omeprazol y la paroxetina. Sin embargo se desconoce la significancia clínica de estas posibles interacciones. Por el contrario, los fármacos que inducen las isoenzimas hepáticas puede incrementar el riesgo de una hepatotoxicidad por los metabolitos del fármaco. Algunos agentes inductores hepáticos son los barbitúricos, la isoniacida, la carbamazepina, la fenitoina, la rifampina, y el ritonavir. La combinación de isoniacida y acetaminofén ocasiona graves efectos hepatotóxicos en pacientes, mientras que los estudios en ratas han demostrado que la administración previa de isoniacida agrava la hepatotoxicidad del medicamento.

No se recomienda el uso combinado de acetaminofén y salicilatos, por estar aumentado el riesgo de una nefropatía analgésica, incluyendo necrosis papilar y enfermedad renal terminal.

El acetaminofén es preferible a la aspirina en los pacientes que necesiten un analgésico estando anticoagulados con warfarina. Sin embargo éste también puede aumentar la respuesta de hipoprotrombinemia de la warfarina, aumentando el INR y el riesgo de hemorragias. Se recomienda por lo tanto, una estrecha vigilancia si se administra acetaminofén en pacientes anticoagulados, en particular cuando se usa en dosis grandes (más de 4 g por día) durante más de diez días.

Las concentraciones plasmáticas de acetaminofén aumentan un 50% después de administración de diflunisal, mientras que las concentraciones de este último no son afectadas.

Los pacientes tratados con prilocaína tienen un mayor riesgo desarrollar metahemoglobinemia.

Dosificación y Grupo Etario:

El esquema posológico con acetaminofén no deberá superar los 3g por día, repartidos en concentraciones que no proporcionen más de 500mg por toma. Para los niños la dosis no debe superar los 40mg/kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más de mg/kg por toma

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta Libre

Norma Farmacológica: 19.4.0.0.N10

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

3.1.6.4 EXELRING®.

Expediente : 20128300
Radicado : 2017077206
Fecha : 01/06/2017
Interesado : Exeltis S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Leon Farma S.A

Composición:

Cada anillo vaginal contiene 11mg de Etonogestrel y 3.474mg de Etinilestradiol

Forma Farmacéutica: Anillo Vaginal

Indicaciones:
Anticonceptivo

Contraindicaciones: No se deben utilizar anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) en las siguientes condiciones. El tratamiento se debe interrumpir inmediatamente si aparece cualquiera de estas circunstancias durante el empleo de ExelRing.

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV).
- Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).
- Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, como resistencia a la proteína C activada (PCA) (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada
- Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo.
- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).
- Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes del mismo (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
- Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).
- Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo o a la presencia de un factor de riesgo grave como: Diabetes mellitus con síntomas vasculares, hipertensión grave y dislipoproteinemia intensa
- Pancreatitis o antecedentes de la misma si asociada con hipertrigliceridemia grave.
- Existencia o antecedentes de hepatopatía grave, siempre que los parámetros de la función hepática no se hayan normalizado.
- Existencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Existencia o sospecha de neoplasias malignas en órganos genitales o mama si son dependientes de esteroides sexuales.
- Hemorragia vaginal sin diagnosticar.

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de ExelRing

ExelRing está contraindicado para uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and Dasabuvir

Precauciones y Advertencias:

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de ExelRing.

Si alguna de estas afecciones o de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si se debe interrumpir el uso de ExelRing.

1. Alteraciones de la circulación

Riesgo de Tromboembolismo venoso (TEV)

- El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. Otros medicamentos como ExelRing pueden tener hasta el doble de este nivel de riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con ExelRing, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.

- Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes.

- Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC de dosis baja que contiene levonorgestrel, unas 6 presentarán un TEV en un año. Se han hallado resultados contradictorios sobre el riesgo de TEV con el anillo que contiene Etonogestrel / Etinilestradiol en comparación con los AHCs que contienen levonorgestrel (con estimaciones del riesgo relativo que oscilaban entre ausencia de aumento, RR = 0,96, hasta casi una duplicación, RR = 1,90). Esto corresponde

a entre unos 6 y 12 TEVs en un año entre 10.000 mujeres que utilizan el anillo de Etonogestrel / Etinilestradiol.

- En ambos casos, el número de TEVs por año es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto.
- El TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos.
- De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHCs.

Factores de riesgo de TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHCs puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo.

ExelRing está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que le ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC.

Tabla: factores de riesgo TEV

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.

<p>Inmovilización prolongada, la cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante.</p> <p>Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.</p>	<p>En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del parche/comprimido/anillo (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación el uso de ExelRing.</p>
<p>Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).</p>	<p>Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.</p>
<p>Otras enfermedades asociadas al TEV.</p>	<p>Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.</p>
<p>Aumento de la edad.</p>	<p>En especial por encima de los 35 años.</p>

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “Embarazo y lactancia”, ver sección

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:
Hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna.
Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar.
Aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- Aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificadas.
- Tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- Dolor torácico agudo.
- Aturdimiento intenso o mareo.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p. ej. falta de aliento, tos) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AHCs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente

cerebrovascular (p. ej. accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

Factores de riesgo de TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AHCs aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). ExelRing está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC

Tabla: Factores de riesgo de TEA

Factor de riesgo	Comentario
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.
Tabaquismo.	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión arterial.	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC
Migraña.	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHCs (que puede ser prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos.	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de TEA

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo.
- Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación.
- Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender.
- Dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos.
- Cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida.
- Pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- Dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón.
- Malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago.
- Sensación de plenitud, indigestión o ahogo.
- Sudoración, náuseas, vómitos o mareo.
- Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

En caso de sospecha o confirmación de TEV o de TEA, se suspenderá el anticonceptivo hormonal combinado. Deberá instaurarse anticoncepción adecuada a causa de la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas).

2. Tumores

Estudios epidemiológicos indican que el uso a largo plazo de anticonceptivos orales supone un factor de riesgo de desarrollo de cáncer del cuello uterino en mujeres infectadas con el virus del papiloma humano (VPH). Sin embargo, todavía es incierto el grado en que estos resultados son atribuibles a factores de confusión, por ejemplo, diferencias en el número de parejas sexuales o el uso de anticonceptivos de barrera. No hay datos epidemiológicos sobre el riesgo de cáncer del cuello uterino en usuarias de ExelRing.

En un metanálisis realizado sobre 54 estudios epidemiológicos se ha observado que existe un ligero incremento del riesgo relativo (RR=1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están empleando anticonceptivos orales combinados. Este incremento desaparece gradualmente

durante los 10 años posteriores a haber dejado de emplear anticonceptivos orales combinados. El cáncer de mama es raro entre mujeres de menos de 40 años, por lo que el aumento en el número de cánceres de mama diagnosticados entre mujeres usuarias actuales o recientes de anticonceptivos orales combinados es pequeño en relación con el riesgo global de padecer cáncer de mama. Los cánceres de mama diagnosticados entre usuarias de anticonceptivos orales combinados tienden a ser menos avanzados clínicamente que los cánceres diagnosticados entre las mujeres que no los han empleado nunca. El incremento de riesgo observado puede ser debido a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama entre las usuarias de anticonceptivos orales combinados, al efecto biológico de los anticonceptivos orales o a una combinación de ambos factores.

En raros casos se han observado tumores hepáticos benignos y aún más raramente malignos en usuarias de anticonceptivos orales combinados. En casos aislados, estos tumores han originado hemorragia intra-abdominal que supone una amenaza para la vida.

Por tanto, si en usuarias de ExelRing se presentase dolor epigástrico intenso, aumento del tamaño hepático o signos de hemorragia intra-abdominal, el diagnóstico diferencial debe contemplar la posibilidad de existencia de un tumor hepático.

Alanina Aminotransferasa elevada

Durante los ensayos clínicos en pacientes tratados por infecciones de virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir /paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron elevaciones significativas de más de 5 veces el límite superior de alanina aminotransferasa, más frecuentes en mujeres que utilizaban medicamentos con etinilestradiol combinado como en los anticonceptivos hormonales combinados (AHC)

Otras patologías

En las mujeres con hipertrigliceridemia o antecedentes familiares de la misma puede existir un aumento del riesgo de padecer pancreatitis durante el empleo de anticonceptivos hormonales.

Durante el empleo de anticonceptivos hormonales se ha observado que muchas usuarias presentan pequeños aumentos de la tensión arterial, aunque raramente son clínicamente relevantes. No se ha establecido una relación definitiva entre el empleo de anticonceptivos hormonales y el desarrollo de hipertensión arterial clínica. Sin embargo, si durante el empleo de ExelRing se desarrolla hipertensión clínicamente relevante, es prudente que el médico recomiende suspender el uso del anillo y tratar la hipertensión. Cuando se considere apropiado se puede reanudar el empleo de ExelRing si se consiguen valores de tensión arterial normales con el tratamiento antihipertensivo.

Los siguientes procesos pueden aparecer o agravarse en el curso del embarazo y durante el empleo de anticonceptivos hormonales, pero la evidencia de que exista una asociación con su uso no es concluyente: ictericia y/o prurito por colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de audición por otosclerosis; angioedema (hereditario).

Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la interrupción del empleo de ExelRing hasta que los marcadores de la función hepática se normalicen. La reaparición de una ictericia colestática y/o prurito relacionados con colestasis, que se presentaron por primera vez durante un embarazo o coincidiendo con el empleo previo de esteroides sexuales requiere la suspensión del anillo.

Aunque los estrógenos y progestágenos pueden alterar la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico de las mujeres diabéticas que emplean anticoncepción hormonal. No obstante, estas mujeres requieren una cuidadosa supervisión médica durante el empleo de ExelRing, especialmente durante los primeros meses de uso.

Se ha notificado la primera aparición o agravamiento de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa con el empleo de anticonceptivos hormonales, pero la evidencia de una asociación con su uso no es concluyente.

Ocasionalmente, se puede presentar cloasma sobre todo en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a presentar cloasma deben evitar la exposición al sol o a las radiaciones ultravioleta mientras estén empleando ExelRing.

En los siguientes casos, puede ocurrir que la mujer no se pueda insertar ExelRing correctamente o que expulse el anillo: prolapso uterino, cistocele y/o proctocele, estreñimiento crónico o grave.

En casos muy raros, se ha notificado que ExelRing ha sido insertado de forma inadvertida en la uretra, posiblemente alcanzando la vejiga. Por ello, debe tenerse en cuenta en diagnósticos diferenciales la posibilidad de una colocación incorrecta cuando hay síntomas de cistitis.

Durante el uso de ExelRing, la mujer puede experimentar ocasionalmente vaginitis. No hay indicios de que la eficacia de ExelRing se vea afectada por el tratamiento de la vaginitis o a la inversa

En raras ocasiones, se han notificado casos de adhesión del anillo al tejido vaginal, siendo necesaria la intervención de un profesional sanitario para su extracción.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas que se han citado más frecuentemente en los ensayos clínicos con Etonogestrel / Etinilestradiol fueron cefalea, infecciones vaginales y flujo vaginal, cada una mencionada por un 5-6% de las mujeres.

Descripción de ciertas reacciones adversas

Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHCs, que se comentan con más detalle en la sección 4.4.

Se han notificado también otras reacciones adversas en mujeres que utilizan AHCs, las cuales se comentan con más detalle en la sección 4.4.

Las reacciones adversas que han sido notificadas en ensayos clínicos, estudios observacionales o durante el uso posterior a la comercialización del anillo de Etonogestrel / Etinilestradiol se listan en la tabla siguiente.

Se relacionan los términos MedDRA más apropiados para describir una determinada reacción adversa.

Todas las reacciones adversas se enumeran por la clasificación de órganos y sistemas y la frecuencia: frecuentes (= 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (= 1/1.000 a < 1/100), raras (= 1/10.000 a < 1/1.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema orgánico	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida ¹
Infecciones e infestaciones	Infección vaginal	Cervicitis, Cistitis, Infección del tracto urinario		
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento de apetito		
Trastornos psiquiátricos	Depresión, Libido disminuida	Labilidad afectiva, Alteración del humor, Cambios del estado de ánimo		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, Migraña	Mareo, Hipoestesia		
Trastornos oculares		Alteración visual		
Trastornos vasculares		Sofoco	Tromboembolismo venoso Tromboembolismo arterial	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, Náuseas	Distensión abdominal, Diarrea, Vómitos, Estreñimiento		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné	Alopecia, Eczema, Prurito, Erupción cutánea		Cloasma Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda, Espasmos musculares, Dolor en una extremidad		
Trastornos renales y urinarios		Disuria, Tenesmo vesical, Polaquiuria		

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Mastalgia, Prurito genital femenino, Dismenorrea, Dolor pélvico, Flujo vaginal	Amenorrea, Molestias en las mamas, Aumento de tamaño de las mamas, Tumor de mama, Pólipo cervical, Sangrado coital, Dispareunia, Ectropión de cérvix, Enfermedad fibroquística de mama, Menorragia, Metrorragia, Molestias pélvicas, Síndrome premenstrual, Espasmo uterino, Sensación de escozor vaginal, Olor vaginal, Dolor vaginal, Molestias vulvovaginales, Sequedad vulvovaginal	Galactorrea	Trastorno de pene
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, Irritabilidad, Malestar general, Edema, Sensación de cuerpo extraño		
Exploraciones complementarias	Aumento de peso	Aumento de la presión arterial		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Molestia por un dispositivo médico, Expulsión de un dispositivo anticonceptivo o vaginal	Complicación relativa a un dispositivo contraceptivo, Rotura de dispositivo		

1) Listado de reacciones adversas basado en notificaciones espontáneas.

Se han notificado tumores dependientes de hormonas (por ejemplo tumores hepáticos, cáncer de mama) asociados con el uso de AHCs.

Interacciones:

Efectos de otros medicamentos sobre ExelRing:

Pueden producirse interacciones con medicamentos o plantas medicinales que induzcan las enzimas microsomales, las cuales pueden causar un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales y pueden dar lugar a que se presente sangrado intermenstrual y/o fallo del anticonceptivo.

Medidas a tomar

La inducción enzimática ya se puede observar al cabo de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa generalmente en unas pocas semanas. Tras la suspensión del tratamiento farmacológico, la inducción enzimática puede continuar durante unas 4 semanas.

Tratamiento a corto plazo

Las mujeres tratadas con medicamentos o plantas medicinales que sean inductores enzimáticos deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además de ExelRing. Nota: ExelRing no debe utilizarse junto con un preservativo femenino. El método de barrera debe utilizarse durante todo el tiempo del tratamiento farmacológico concomitante y durante los 28 días siguientes a su suspensión. Si la administración del fármaco concomitante continuara después de las 3 semanas del ciclo con anillo, se debe insertar inmediatamente el siguiente anillo sin dejar el intervalo habitual de descanso sin anillo.

Tratamiento de larga duración

En mujeres en tratamiento de larga duración con principios activos inductores de las enzimas hepáticas, se recomienda usar otro método fiable de anticoncepción no hormonal.

Las siguientes interacciones han sido publicadas en la literatura científica.

Sustancias que aumentan el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales combinados

Pueden producirse interacciones con medicamentos o plantas medicinales que induzcan las enzimas microsomales, concretamente las enzimas del citocromo P450 (CYP), las cuales pueden causar un aumento del aclaramiento, reduciendo las concentraciones plasmáticas de las hormonas sexuales, lo que puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales combinados, incluyendo ExelRing. Estos medicamentos incluyen fenitoína, fenobarbital, primidona,

bosentan, carbamazepina, rifampicina, y posiblemente también oxcarbamazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, algunos inhibidores de

la proteasa del VIH (por ejemplo ritonavir) e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (por ejemplo efavirenz), y productos que contengan la planta medicinal Hierba de San Juan.

Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales combinados

Cuando se administran conjuntamente con anticonceptivos hormonales, muchas de las combinaciones de los inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo nelfinavir) e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (por ejemplo nevirapina), y/o combinaciones de medicamentos indicados para el tratamiento del virus (VHC) (por ejemplo boceprevir, telaprevir), pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de los progestágenos, incluyendo etonogestrel, o estrógenos. En algunos casos el efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante.

Sustancias que disminuyen el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales combinados

La relevancia clínica de las interacciones potenciales con los inhibidores enzimáticos es aún desconocida. La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o moderados (por ejemplo fluconazol, diltiazem, eritromicina) puede aumentar las concentraciones séricas de estrógenos o progestágenos, incluyendo etonogestrel.

En base a datos de farmacocinética, es improbable que los antimicóticos administrados por vía vaginal y los espermicidas afecten la eficacia anticonceptiva y la seguridad de ExelRing. Durante el uso concomitante de óvulos antimicóticos, la posibilidad de que el anillo se abra es ligeramente mayor.

Los anticonceptivos hormonales pueden interferir en el metabolismo de otros medicamentos, por lo que las concentraciones plasmáticas y tisulares podrían incrementar (p. ej. ciclosporina) o disminuir (p. ej. lamotrigina).

Interacciones Farmacodinámicas

El uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT

Por tanto, las mujeres que tomen ExelRing deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, los métodos anticonceptivos de progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con esta combinación de medicamentos. ExelRing puede utilizarse 2 semanas después de la finalización del tratamiento con esta combinación de medicamentos.

Pruebas de laboratorio

La utilización de anticonceptivos esteroideos puede afectar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como son los parámetros bioquímicos de función, hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas transportadoras, (p. ej., globulina fijadora de corticosteroides y globulina fijadora de hormonas sexuales) fracciones lipídicas/lipoprotéicas; los parámetros del metabolismo de los carbohidratos y parámetros de coagulación y fibrinólisis. Por lo general, los cambios permanecen dentro de los límites normales de laboratorio

Interacción Con Tampones Higiénicos

Los datos farmacocinéticos muestran que el uso de tampones no presenta ningún efecto sobre la absorción sistémica de las hormonas liberadas por ExelRing. En raras ocasiones ExelRing puede expulsarse al extraerse un tampón.

Dosificación y Grupo Etario:

ExelRing contiene 11,0 mg de etonogestrel y 3,474 mg de etinilestradiol. El anillo libera etonogestrel y etinilestradiol con un promedio de 0,120 mg de etonogestrel y 0,015 mg de etinilestradiol respectivamente, cada 24 horas, durante un periodo de 3 semanas.

Una vez insertado ExelRing se deja en la vagina durante 3 semanas seguidas. Es recomendable que la mujer revise regularmente la presencia de ExelRing en la vagina (por ejemplo, antes y después de mantener relaciones sexuales)

ExelRing debe extraerse después de 3 semanas de uso, en el mismo día de la semana en que fue insertado. Después de una semana de descanso se inserta un nuevo anillo (por ejemplo, si ExelRing se inserta en un miércoles aproximadamente a las 22.00 h, el anillo debe extraerse también en miércoles 3

semanas más tarde, aproximadamente a las 22.00 h. El miércoles siguiente se insertará un nuevo anillo).

El sangrado por privación normalmente se inicia 2-3 días después de la extracción de ExelRing y puede no haber finalizado completamente en el momento de insertar el siguiente anillo.

ExelRing está indicado para mujeres en edad fértil. La seguridad y eficacia se ha establecido en mujeres entre 18 y 40 años de edad.

Vía de Administración: Intravaginal

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos 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
- Estudios de biodisponibilidad comparativa in vivo
- Inserto e Información Para Prescribir Versión del 24-05-2017
-

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el estudio de biodisponibilidad comparativa para el producto ExelRing Etinilestradiol/Etonogestrel Anillo Vaginal (libreando 0.015 mg/0.12 mg por día), fabricado por Laboratorios Leon Farma S.A. Frente al producto de la referencia Nuvaring® (Etinilestradiol / Etonogestrel) Anillo vaginal.

Por tanto, la Sala recomienda aprobar la siguiente información farmacológica para el producto de la referencia:

Composición:

Cada anillo vaginal contiene 11mg de Etonogestrel y 3.474mg de Etinilestradiol

Forma Farmacéutica: Anillo Vaginal

Indicaciones:

Anticonceptivo

Contraindicaciones:

No se deben utilizar anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) en las siguientes condiciones. El tratamiento se debe interrumpir inmediatamente si aparece cualquiera de estas circunstancias durante el empleo de ExelRing.

- Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV).
- Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)).
- Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, como resistencia a la proteína C activada (PCA) (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada
- Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo o a la presencia de un factor de riesgo grave.
- Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA).
- Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes del mismo (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho).
- Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).
- Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus).
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo o a la presencia de un factor de riesgo grave como: Diabetes mellitus con síntomas vasculares, hipertensión grave y dislipoproteinemia intensa
- Pancreatitis o antecedentes de la misma si asociada con hipertrigliceridemia grave.
- Existencia o antecedentes de hepatopatía grave, siempre que los parámetros de la función hepática no se hayan normalizado.
- Existencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Existencia o sospecha de neoplasias malignas en órganos genitales o mama si son dependientes de esteroides sexuales.

- Hemorragia vaginal sin diagnosticar.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de ExelRing
- ExelRing está contraindicado para uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and Dasabuvir.
- No debe utilizarse en mujeres fumadoras mayores de 35 años
- Conocimiento o sospecha de embarazo.

Precauciones y Advertencias:

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de ExelRing.

Si alguna de estas afecciones o de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si se debe interrumpir el uso de ExelRing.

1. Alteraciones de la circulación

Riesgo de Tromboembolismo venoso (TEV)

• El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. Otros medicamentos como ExelRing pueden tener hasta el doble de este nivel de riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con ExelRing, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.

• Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes.

- Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC de dosis baja que contiene levonorgestrel, unas 6 presentarán un TEV en un año. Se han hallado resultados contradictorios sobre el riesgo de TEV con el anillo que contiene Etonogestrel / Etinilestradiol en comparación con los AHCs que contienen levonorgestrel (con estimaciones del riesgo relativo que oscilaban entre ausencia de aumento, RR = 0,96, hasta casi una duplicación, RR = 1,90). Esto corresponde a entre unos 6 y 12 TEVs en un año entre 10.000 mujeres que utilizan el anillo de Etonogestrel / Etinilestradiol.
- En ambos casos, el número de TEVs por año es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto.
- El TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos.
- De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHCs.

Factores de riesgo de TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHCs puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo.

ExelRing está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que le ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC.

Tabla: factores de riesgo TEV

Factor de riesgo	Comentario
------------------	------------

<p>Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m²).</p>	<p>El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.</p>
<p>Inmovilización prolongada, la cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante.</p> <p>Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.</p>	<p>En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del parche/comprimido/anillo (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario.</p> <p>Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación el uso de ExelRing.</p>
<p>Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).</p>	<p>Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.</p>
<p>Otras enfermedades asociadas al TEV.</p>	<p>Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.</p>
<p>Aumento de la edad.</p>	<p>En especial por encima de los 35 años.</p>

No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa.

Los factores bioquímicos que pueden ser indicio de predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosa o arterial incluyen resistencia

a la Proteína C Activada (PCA), hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “Embarazo y lactancia”, ver sección

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:
Hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna.

Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta sólo al ponerse de pie o al caminar.

Aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna.

Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- Aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificadas.
- Tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis.
- Dolor torácico agudo.
- Aturdimiento intenso o mareo.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

Algunos de estos síntomas (p. ej. falta de aliento, tos) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio).

Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad.

Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato.

Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AHCs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales.

Factores de riesgo de TEA

El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AHCs aumenta en mujeres con factores de riesgo. ExelRing está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial. Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC

Tabla: Factores de riesgo de TEA

Factor de riesgo	Comentario
Aumento de la edad.	En especial por encima de los 35 años.
Tabaquismo.	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión arterial.	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC
Migraña.	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de

	las migrañas durante el uso de AHCs (que puede ser prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos.	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de TEA

En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- Entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo.
- Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación.
- Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender.
- Dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos.
- Cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida.
- Pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones.

Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- Dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón.
- Malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago.
- Sensación de plenitud, indigestión o ahogo.
- Sudoración, náuseas, vómitos o mareo.
- Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento.
- Latidos cardíacos acelerados o irregulares.

En caso de sospecha o confirmación de TEV o de TEA, se suspenderá el anticonceptivo hormonal combinado. Deberá instaurarse anticoncepción

adecuada a causa de la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas).

2. Tumores

Estudios epidemiológicos indican que el uso a largo plazo de anticonceptivos orales supone un factor de riesgo de desarrollo de cáncer del cuello uterino en mujeres infectadas con el virus del papiloma humano (VPH). Sin embargo, todavía es incierto el grado en que estos resultados son atribuibles a factores de confusión, por ejemplo, diferencias en el número de parejas sexuales o el uso de anticonceptivos de barrera. No hay datos epidemiológicos sobre el riesgo de cáncer del cuello uterino en usuarias de ExelRing.

En un metanálisis realizado sobre 54 estudios epidemiológicos se ha observado que existe un ligero incremento del riesgo relativo ($RR=1,24$) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están empleando anticonceptivos orales combinados. Este incremento desaparece gradualmente durante los 10 años posteriores a haber dejado de emplear anticonceptivos orales combinados. El cáncer de mama es raro entre mujeres de menos de 40 años, por lo que el aumento en el número de cánceres de mama diagnosticados entre mujeres usuarias actuales o recientes de anticonceptivos orales combinados es pequeño en relación con el riesgo global de padecer cáncer de mama. Los cánceres de mama diagnosticados entre usuarias de anticonceptivos orales combinados tienden a ser menos avanzados clínicamente que los cánceres diagnosticados entre las mujeres que no los han empleado nunca. El incremento de riesgo observado puede ser debido a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama entre las usuarias de anticonceptivos orales combinados, al efecto biológico de los anticonceptivos orales o a una combinación de ambos factores.

En raros casos se han observado tumores hepáticos benignos y aún más raramente malignos en usuarias de anticonceptivos orales combinados. En casos aislados, estos tumores han originado hemorragia intra-abdominal que supone una amenaza para la vida.

Por tanto, si en usuarias de ExelRing se presentase dolor epigástrico intenso, aumento del tamaño hepático o signos de hemorragia intra-

abdominal, el diagnóstico diferencial debe contemplar la posibilidad de existencia de un tumor hepático.

Alanina Aminotransferasa elevada

Durante los ensayos clínicos en pacientes tratados por infecciones de virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir /paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron elevaciones significativas de más de 5 veces el límite superior de alanina aminotransferasa, más frecuentes en mujeres que utilizaban medicamentos con etinilestradiol combinado como en los anticonceptivos hormonales combinados (AHC)

Otras patologías

En las mujeres con hipertrigliceridemia o antecedentes familiares de la misma puede existir un aumento del riesgo de padecer pancreatitis durante el empleo de anticonceptivos hormonales.

Durante el empleo de anticonceptivos hormonales se ha observado que muchas usuarias presentan pequeños aumentos de la tensión arterial, aunque raramente son clínicamente relevantes. No se ha establecido una relación definitiva entre el empleo de anticonceptivos hormonales y el desarrollo de hipertensión arterial clínica. Sin embargo, si durante el empleo de ExelRing se desarrolla hipertensión clínicamente relevante, es prudente que el médico recomiende suspender el uso del anillo y tratar la hipertensión. Cuando se considere apropiado se puede reanudar el empleo de ExelRing si se consiguen valores de tensión arterial normales con el tratamiento antihipertensivo.

Los siguientes procesos pueden aparecer o agravarse en el curso del embarazo y durante el empleo de anticonceptivos hormonales, pero la evidencia de que exista una asociación con su uso no es concluyente: ictericia y/o prurito por colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de audición por otosclerosis; angioedema (hereditario).

Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la interrupción del empleo de ExelRing hasta que los marcadores de la función hepática se normalicen. La reaparición de una ictericia colestática y/o prurito

relacionados con colestasis, que se presentaron por primera vez durante un embarazo o coincidiendo con el empleo previo de esteroides sexuales requiere la suspensión del anillo.

Aunque los estrógenos y progestágenos pueden alterar la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico de las mujeres diabéticas que emplean anticoncepción hormonal. No obstante, estas mujeres requieren una cuidadosa supervisión médica durante el empleo de ExelRing, especialmente durante los primeros meses de uso.

Se ha notificado la primera aparición o agravamiento de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa con el empleo de anticonceptivos hormonales, pero la evidencia de una asociación con su uso no es concluyente.

Ocasionalmente, se puede presentar cloasma sobre todo en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a presentar cloasma deben evitar la exposición al sol o a las radiaciones ultravioleta mientras estén empleando ExelRing.

En los siguientes casos, puede ocurrir que la mujer no se pueda insertar ExelRing correctamente o que expulse el anillo: prolapso uterino, cistocele y/o proctocele, estreñimiento crónico o grave.

En casos muy raros, se ha notificado que ExelRing ha sido insertado de forma inadvertida en la uretra, posiblemente alcanzando la vejiga. Por ello, debe tenerse en cuenta en diagnósticos diferenciales la posibilidad de una colocación incorrecta cuando hay síntomas de cistitis.

Durante el uso de ExelRing, la mujer puede experimentar ocasionalmente vaginitis. No hay indicios de que la eficacia de ExelRing se vea afectada por el tratamiento de la vaginitis o a la inversa

En raras ocasiones, se han notificado casos de adhesión del anillo al tejido vaginal, siendo necesaria la intervención de un profesional sanitario para su extracción.

Efectos sobre las globulinas transportadoras: El componente estrógeno puede elevar las concentraciones de globulina transportadora de tiroxina, globulina transportadora de hormonas sexuales y la globulina

transportadora de cortisol. La terapia de reemplazo con hormonas tiroideas o cortisol puede necesitar reajuste.

Síndrome de Shock Tóxico (SST): Casos de SST se han reportado por las usuarias de Exelring. El SST se ha asociado con los tampones y ciertos anticonceptivos de barrera, y, en algunos casos en los que las usuarias de NuvaRing también estaban usando tampones. No se ha establecido una relación causal entre el uso de Exelring y SST. Si una paciente exhibe signos o síntomas de SST, consideren la posibilidad de este diagnóstico e iniciar una evaluación médica adecuada y el tratamiento.

Observe cuidadosamente a las mujeres con historia de depresión y discontinúe ExelRing si la depresión recurre o se empeora.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas que se han citado más frecuentemente en los ensayos clínicos con Etonogestrel / Etinilestradiol fueron cefalea, infecciones vaginales y flujo vaginal, cada una mencionada por un 5-6% de las mujeres.

Descripción de ciertas reacciones adversas

Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHCs.

Se han notificado también otras reacciones adversas en mujeres que utilizan AHCs.

Las reacciones adversas que han sido notificadas en ensayos clínicos, estudios observacionales o durante el uso posterior a la comercialización del anillo de Etonogestrel / Etinilestradiol se listan en la tabla siguiente.

Se relacionan los términos MedDRA más apropiados para describir una determinada reacción adversa.

Todas las reacciones adversas se enumeran por la clasificación de órganos y sistemas y la frecuencia: frecuentes (= 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (=

1/1.000 a < 1/100), raras (= 1/10.000 a < 1/1.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema orgánico	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida ¹
Infecciones e infestaciones	Infección vaginal	Cervicitis, Cistitis, Infección del tracto urinario		
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento de apetito		
Trastornos psiquiátricos	Depresión, Libido disminuida	Labilidad afectiva, Alteración del humor, Cambios del estado de ánimo		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, Migraña	Mareo, Hipoestesia		
Trastornos oculares		Alteración visual		
Trastornos vasculares		Sofoco	Tromboembolismo venoso Tromboembolismo arterial	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, Náuseas	Distensión abdominal, Diarrea, Vómitos, Estreñimiento		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné	Alopecia, Eczema, Prurito, Erupción cutánea		Cloasma Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda, Espasmos musculares, Dolor en una extremidad		
Trastornos renales y urinarios		Disuria, Tenesmo vesical, Polaquiuria		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Mastalgia, Prurito genital femenino, Dismenorrea	Amenorrea, Molestias en las mamas, Aumento de tamaño de las mamas, Tumor de	Galactorrea	Trastorno de pene

	a, Dolor pélvico, Flujo vaginal	mama, cervical, coital, Ectropión de cérvix, Enfermedad fibroquística de mama, Menorragia, Metrorragia, Molestias pélvicas, Síndrome premenstrual, Espasmo uterino, Sensación de escozor vaginal, Olor vaginal, Dolor vaginal, Molestias vulvovaginales, Sequedad vulvovaginal		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, Irritabilidad, Malestar general, Edema, Sensación de cuerpo extraño		
Exploraciones complementarias	Aumento de peso	Aumento de la presión arterial		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Molestia por un dispositivo médico, Expulsión de un dispositivo anticonceptivo vaginal	Complicación relativa a un dispositivo contraceptivo, Rotura de dispositivo		

2) Listado de reacciones adversas basado en notificaciones espontáneas.

Se han notificado tumores dependientes de hormonas (por ejemplo tumores hepáticos, cáncer de mama) asociados con el uso de AHCs.

Interacciones:

Efectos de otros medicamentos sobre ExelRing:

Pueden producirse interacciones con medicamentos o plantas medicinales que induzcan las enzimas microsomales, las cuales pueden causar un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales y pueden dar lugar a que se presente sangrado intermenstrual y/o fallo del anticonceptivo.

Medidas a tomar

La inducción enzimática ya se puede observar al cabo de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa generalmente en unas pocas semanas. Tras la suspensión del tratamiento farmacológico, la inducción enzimática puede continuar durante unas 4 semanas.

Tratamiento a corto plazo

Las mujeres tratadas con medicamentos o plantas medicinales que sean inductores enzimáticos deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además de ExelRing. Nota: ExelRing no debe utilizarse junto con un preservativo femenino, diafragma o capuchón cervical. El método de barrera debe utilizarse durante todo el tiempo del tratamiento farmacológico concomitante y durante los 28 días siguientes a su suspensión. Si la administración del fármaco concomitante continuara después de las 3 semanas del ciclo con anillo, se debe insertar inmediatamente el siguiente anillo sin dejar el intervalo habitual de descanso sin anillo.

Tratamiento de larga duración

En mujeres en tratamiento de larga duración con principios activos inductores de las enzimas hepáticas, se recomienda usar otro método fiable de anticoncepción no hormonal.

Las siguientes interacciones han sido publicadas en la literatura científica.

Sustancias que aumentan el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales combinados

Pueden producirse interacciones con medicamentos o plantas medicinales que induzcan las enzimas microsomales, concretamente las enzimas del citocromo P450 (CYP), las cuales pueden causar un aumento del aclaramiento, reduciendo las concentraciones plasmáticas de las hormonas sexuales, lo que puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos

hormonales combinados, incluyendo ExelRing. Estos medicamentos incluyen fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentan, carbamazepina, rifampicina, y posiblemente también oxcarbamazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, algunos inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo ritonavir) e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (por ejemplo efavirenz), y productos que contengan la planta medicinal Hierba de San Juan.

Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales combinados

Cuando se administran conjuntamente con anticonceptivos hormonales, muchas de las combinaciones de los inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo nelfinavir) e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (por ejemplo nevirapina), y/o combinaciones de medicamentos indicados para el tratamiento del virus (VHC) (por ejemplo boceprevir, telaprevir), pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de los progestágenos, incluyendo etonogestrel, o estrógenos. En algunos casos el efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante.

Sustancias que disminuyen el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales combinados

La relevancia clínica de las interacciones potenciales con los inhibidores enzimáticos es aún desconocida. La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o moderados (por ejemplo fluconazol, diltiazem, eritromicina) puede aumentar las concentraciones séricas de estrógenos o progestágenos, incluyendo etonogestrel.

En base a datos de farmacocinética, es improbable que los antimicóticos administrados por vía vaginal y los espermicidas afecten la eficacia anticonceptiva y la seguridad de ExelRing. Durante el uso concomitante de óvulos antimicóticos, la posibilidad de que el anillo se abra es ligeramente mayor.

Los anticonceptivos hormonales pueden interferir en el metabolismo de otros medicamentos, por lo que las concentraciones plasmáticas y tisulares podrían incrementar (p. ej. ciclosporina) o disminuir (p. ej. lamotrigina).

Interacciones Farmacodinámicas

El uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT

Por tanto, las mujeres que tomen ExelRing deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, los métodos anticonceptivos de progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con esta combinación de medicamentos. ExelRing puede utilizarse 2 semanas después de la finalización del tratamiento con esta combinación de medicamentos.

Pruebas de laboratorio

La utilización de anticonceptivos esteroideos puede afectar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como son los parámetros bioquímicos de función, hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas transportadoras, (p. ej., globulina fijadora de corticosteroides y globulina fijadora de hormonas sexuales) fracciones lipídicas/lipoprotéicas; los parámetros del metabolismo de los carbohidratos y parámetros de coagulación y fibrinólisis. Por lo general, los cambios permanecen dentro de los límites normales de laboratorio

Interacción con Tampones Higiénicos

Los datos farmacocinéticos muestran que el uso de tampones no presenta ningún efecto sobre la absorción sistémica de las hormonas liberadas por ExelRing. En raras ocasiones ExelRing puede expulsarse al extraerse un tampón.

Dosificación y Grupo Etario:

ExelRing contiene 11,0 mg de etonogestrel y 3,474 mg de etinilestradiol. El anillo libera etonogestrel y etinilestradiol con un promedio de 0,120 mg de etonogestrel y 0,015 mg de etinilestradiol respectivamente, cada 24 horas, durante un periodo de 3 semanas.

Una vez insertado ExelRing se deja en la vagina durante 3 semanas seguidas. Es recomendable que la mujer revise regularmente la presencia de

ExelRing en la vagina (por ejemplo, antes y después de mantener relaciones sexuales)

ExelRing debe extraerse después de 3 semanas de uso, en el mismo día de la semana en que fue insertado. Después de una semana de descanso se inserta un nuevo anillo (por ejemplo, si ExelRing se inserta en un miércoles aproximadamente a las 22.00 h, el anillo debe extraerse también en miércoles 3 semanas más tarde, aproximadamente a las 22.00 h. El miércoles siguiente se insertará un nuevo anillo).

El sangrado por privación normalmente se inicia 2-3 días después de la extracción de ExelRing y puede no haber finalizado completamente en el momento de insertar el siguiente anillo.

ExelRing está indicado para mujeres en edad fértil. La seguridad y eficacia se ha establecido en mujeres entre 18 y 40 años de edad.

Uso con otros productos vaginales: ExelRing® puede interferir con la colocación y posición correctas de ciertos métodos de barrera femeninos como diafragma, capuchón cervical o condón femenino. Estos métodos no deben utilizarse como métodos de respaldo con ExelRing®.

Vía de Administración: Intravaginal

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 9.1.2.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda ajustar Inserto e Información Para Prescribir Versión del 24-05-2017, de acuerdo a lo conceptuado en la presente acta.

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.

3.1.6.5. 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 Poco frecuente
<u>Trastornos cardiacos</u> Fibrilación auricular Taquicardia supraventricular Taquicardia Palpitaciones	Poco frecuente Rara Rara Poco frecuente
<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 frecuente Poco frecuente 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 Zephyr, 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 PENTASA

Expediente : 19979281
Radicado : 2017118559
Fecha : 18/08/2017
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada sachet de 2g contiene 2g de Mesalazina

Forma farmacéutica: Gránulos de liberación prolongada

Solicitud:

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudio In vivo / in vitro para el producto de la referencia.

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

- **Allegar nuevamente la composición cualicuantitativa de los componentes de la fórmula, pues la allegada carece de las funciones de cada componente.**
- **Especificar cuál fue el tamaño de lote del producto test utilizado para hacer el estudio, pues la información allegada especifica que se usaron lotes de tamaño de laboratorio.**
- **Considerando que el estudio fue realizado en 1993, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco.**
- **Allegar el certificado de calidad del producto test y producto de referencia utilizados para la realización del estudio de Bioequivalencia.**
- **Allegar el certificado reciente de BPM del laboratorio fabricante del producto test.**
- **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio en la etapa clínica y analítica se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con**

lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016, en el momento de realización del estudio.

- Adjuntar la carta de aprobación del protocolo de investigación y del consentimiento informado por parte de un comité de ética certificado.
- Allegar los criterios de inclusión y exclusión utilizados para la realización del estudio.
- Allegar la validación completa de la metodología analítica con la que se realizó el análisis de las muestras del estudio in vivo, incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.
- Allegar los resultados primarios de concentración vs tiempo correspondientes a todas las muestras tomadas a los voluntarios. Allegar también la tabla de resultados de los parámetros farmacocinéticos para el producto de la referencia y test de cada voluntario.
- Allegar todas las gráficas de concentración vs tiempo correspondientes a todas las muestras tomadas a los voluntarios y de forma individual en escala lineal/lineal y escala log/lineal.
- Allegar mínimo el 20% de los soportes analíticos instrumentales de las muestras tomadas a los voluntarios en el estudio de BD BE.
- Allegar los resultados finales de los Parámetros farmacocinéticos relacionados en el numeral 7.4.7 Parámetros a ser evaluados en la resolución 1124 de 2016, entre los cuales se encuentran por ejemplo AUC 0-t, AUC 0-∞, tmax, Cmax.
- Allegar los perfiles de disolución comparativos los tres pHs establecidos en la resolución 1124 de 2016 (pHs 1.2, 4.5 y 6.8), adjuntando mínimo el 20% de las respuestas instrumentales y adjuntar la validación completa para cada pH.

La Sala recuerda al interesado que debe allegar el estudio de acuerdo a los requisitos establecidos en la Resolución 1124 de 2016. Tenga en cuenta que

debe allegar la información primaria en cuanto no se aceptará como soporte información bibliográfica.

3.1.7.2 PENTASA

Expediente : 19982968
Radicado : 2017132393
Fecha : 14/09/2017
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición: Cada sachet por 2g contiene 2g de Mesalazina

Forma farmacéutica: Gránulos de liberación prolongada

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

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

Se recomienda requerir al interesado en el sentido de:

- **Allegar nuevamente la composición cualicuantitativa de los componentes de la fórmula, pues la allegada carece de las funciones de cada componente.**
- **Especificar cuál fue el tamaño de lote del producto test utilizado para hacer el estudio, pues la información allegada especifica que se usaron lotes de tamaño de laboratorio.**
- **Considerando que el estudio fue realizado en 1993, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco.**
- **Allegar el certificado de calidad del producto test y producto de referencia utilizados para la realización del estudio de Bioequivalencia.**

- **Allegar el certificado reciente de BPM del laboratorio fabricante del producto test.**
- **Allegar certificado de BPM del Laboratorio Fabricante del producto test.**
- **Allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el estudio en la etapa clínica y analítica se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016, en el momento de realización del estudio.**
- **Adjuntar la carta de aprobación del protocolo de investigación y del consentimiento informado por parte de un comité de ética certificado.**
- **Allegar los criterios de inclusión y exclusión utilizados para la realización del estudio.**
- **Allegar la validación completa de la metodología analítica con la que se realizó el análisis de las muestras del estudio in vivo, incluyendo los datos primarios, el protocolo y los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%), tanto para el método como para el sistema.**
- **Allegar los resultados primarios de concentración vs tiempo correspondientes a todas las muestras tomadas a los voluntarios. Allegar también la tabla de resultados de los parámetros farmacocinéticos para el producto de la referencia y test de cada voluntario.**
- **Allegar todas las gráficas de concentración vs tiempo correspondientes a todas las muestras tomadas a los voluntarios y de forma individual en escala lineal/lineal y escala log/lineal.**
- **Allegar mínimo el 20% de los soportes analíticos instrumentales de las muestras tomadas a los voluntarios en el estudio de BD BE.**
- **Allegar los resultados finales de los Parametros farmacocinéticos relacionados en el numeral 7.4.7 Parámetros a ser evaluados en la**

resolución 1124 de 2016, entre los cuales se encuentran por ejemplo AUC 0-t, AUC 0-∞, tmax, Cmax.

- **Allegar los perfiles de disolución comparativos los tres pHs establecidos en la resolución 1124 de 2016 (pHs 1.2, 4.5 y 6.8), adjuntando mínimo el 20% de las respuestas instrumentales y adjuntar la validación completa para cada pH.**

La Sala recuerda al interesado que debe allegar el estudio de acuerdo a los requisitos establecidos en la Resolución 1124 de 2016. Tenga en cuenta que debe allegar la información primaria en cuanto no se aceptará como soporte información bibliográfica.

3.1.7.3 VENLAFAXINA XR

Expediente : 20022938
Radicado : 2017138541
Fecha : 26/09/2017
Interesado : Calier Farmaceutica de Colombia S.A

Composición: Cada capsula de liberación prolongada contiene 75mg de venlafaxine

Forma farmacéutica: capsula de liberación prolongada

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

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

- **El estudio in vivo fue realizado con el producto de la concentración de 75mg , explique cuál es la justificación técnico científica por la cual no empleo el producto con una concentración de 150mg , siendo la de mayor concentración De acuerdo a “Para los comprimidos de liberación extendida, cuando hay una serie de dosis de un producto multifuente que son proporcionalmente similares en sus ingredientes activos e inactivos y tienen el mismo mecanismo de liberación del IFA,**

los estudios de bioequivalencia (BE) in vivo deben llevarse a cabo con la mayor concentración propuesta Resolución 1124 de 2016 numeral 10.3.2.3.

- **Aclarar la dosis dada a los voluntarios por cuanto la información presentada en la tabla por dosis presentada en el folio 253 al 259 se evidencia diferencia de dosis administrada a los voluntarios además de los eventos adversos.**
- **Argumente con soporte técnico porque presenta diferencia en los tiempos de retención, de las muestras analizadas y estándares con fechas 06-08-2005 los cuales son 1.04min y 1.77min (folio 1064-1078 y 1118 - 1148) . Pero con fecha 06-09-2005 se observa cromatogramas con tiempos de retención de 1,84 minutos y 1,77 minutos (folios 1083 a 1115). Además de no corresponder a los presentados con fecha de con fecha 05-03-2005.**
- **Allegar el estudio en ayuno y pos prandial, por cuanto el estudio allegado es post prandial como se establece en la resolución 1124 de 2016 numeral 7.1.4., Estos estudios deben corresponder con la validación de la técnica, porque se evidencia que la información allegada no cumple con esto.**
- **Allegue la fórmula cualicuantitativa del producto utilizado en el estudio de bioequivalencia.**
- **Aclarar en qué proceso de producción interviene sefarcol productos y servicios s.a. – sefarcol**
- **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%.**
- **Allegar cromatogramas que permitan tener trazabilidad de las muestras de los voluntarios, por cuanto la información presentada en las tablas allegadas no se pueden vincular con los cromatogramas que adjuntaron, además se evidencia que las fechas de los cromatogramas no reflejan un análisis continuo en el periodo realizado.**

- Indicar cómo se calculó el tamaño muestral.
- Durante el periodo comprendido desde la realización del estudio de Bioequivalencia y a la fecha de hoy, que modificaciones le han realizado al producto en el proceso de fabricación, técnica de análisis, fabricante de materia prima, etc.

3.1.7.4 PREGABALINA 150mg

Expediente : 20134335
Radicado : 2017140290/2017177080/2017140290
Fecha : 28/09/2017
Interesado : Grunenthal Colombiana S.A.

Composición:
Cada tableta contiene 75mg de Pregabalina
Cada tableta contiene 150mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Tabletas

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de bioequivalencia para Pregabalina 150 mg comprimidos y aprobación de estudio de bioexención para Pregabalina comprimidos 75 mg

CONCEPTO: Revisada la información 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 de perfiles de disolución se encontraba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016 y la circular 100-0418-17. El centro debe estar certificado al momento de realizar el ensayo.
- Allegar los certificados de análisis de calidad (incluyendo la prueba de potencia), de todos los lotes de los productos (tanto los de estudio, como los referencia), con el que se realizaron los perfiles de disolución.

- **Allegar el protocolo de validación de los perfiles de disolución donde se especifique puntos importantes de la metodología analítica, como son por ejemplo la preparación de los medios de disolución, RPM, entre otros.**

3.1.7.5 LENALIDOMIDA 10 mg CÁPSULAS

Expediente : 20136207
Radicado : 2017160977
Fecha : 03/11/2017
Interesado : Cipla Limited

Composición: Cada cápsula contiene 10mg de Lenalidomida

Forma Farmacéutica: Cápsulas

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación del Estudio In vivo para el producto Lenalidomida 10mg Cápsulas

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.

3.1.7.6. MYCID-DR 180mg TABLETAS MYCID-DR 360mg TABLETAS

Expediente : 20109031
Radicado : 2016059993/2016167015/2017161431/2016171641
Fecha : 07/11/2017
Interesado : RB Pharmaceuticals S.A.S.
Fabricante : AlkemLaboratories LTD.

Composición:

Cada tableta de liberación retardada contiene 180mg de ácido micofenólico
Cada tableta de liberación retardada contiene 360mg de ácido micofenólico

Forma farmacéutica: Tabletas de Liberación Retardada

Indicaciones: Profilaxis de rechazo de órgano en trasplante de riñón
El ácido micofenólico de liberación retardada se indica para la profilaxis de rechazo de órgano en pacientes receptores de trasplante de riñón.

El ácido micofenólico de liberación retardada se indica para la profilaxis de rechazo de órgano en pacientes pediátricos de 5 años de edad y mayores, después de al menos 6 meses del trasplante.

El ácido micofenólico de liberación retardada debe usarse en combinación con ciclosporina y corticoesteroides

Contraindicaciones: El ácido micofenólico de liberación retardada en tabletas está contraindicado para pacientes con una hipersensibilidad al micofenolato sódico, al ácido micofenólico, al micofenolatomofetil, o a cualquiera de sus excipientes. Se han observado reacciones tales como erupciones, prurito, hipotensión y dolor de pecho en pruebas clínicas y en reportes post mercadeo.

Advertencias:

Toxicidad embriofetal

El uso de ácido micofenólico de liberación retardada en tabletas durante el embarazo está asociado con un aumento en el riesgo de pérdida del embarazo en el primer trimestre y en un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas, especialmente del oído externo y otras anomalías faciales, incluyendo labio leporino y paladar hundido, y anomalías de los miembros distales, corazón, esófago, y riñón.

Prevención de la exposición al embarazo y planeación

Las mujeres en potencial reproductivo deben ser concientizadas del aumento del riesgo de pérdida del embarazo en el primer trimestre y de malformaciones congénitas y deben ser aconsejadas respecto a la prevención del embarazo y planeación.

Manejo de la inmunosupresión

Únicamente los médicos con experiencia en terapia de inmunosupresión y manejo de pacientes con trasplante de órganos deberían prescribir ácido micofenólico de liberación retardada en tabletas. Los pacientes que reciben el medicamento deben ser cuidados en instalaciones equipadas y atendidas con recursos médicos de

laboratorio y soporte adecuados. Los médicos responsables de la terapia de mantenimiento deben tener la información completa requerida para el seguimiento del paciente.

Linfoma y otras malignidades

Los pacientes que reciben inmunosupresores, incluyendo el ácido micofenólico de liberación retardada en tabletas, están en riesgo elevado de desarrollar linfomas y otras malignidades, particularmente de la piel [ver Reacciones adversas]. El riesgo parece estar relacionado más con la intensidad y la duración de la inmunosupresión que con el uso de un agente específico.

Como es usual con pacientes con riesgo elevado de cáncer en la piel, la exposición a la luz del sol y la luz UV debe ser limitada con el uso de prendas protectoras y de bloqueadores con un factor de protección alto.

El desorden linfoproliferativo post trasplante (PTLD) ha sido reportado en receptores de trasplante de órganos inmunosuprimidos. La mayoría de los eventos de PTLD parecen estar relacionados con la infección por el virus Epstein Barr (EBV). El riesgo de PTLD aparece mayormente en aquellos individuos que son EBV seronegativos, una población que incluye muchos niños jóvenes.

Infecciones serias

Los pacientes que reciben inmunosupresores, incluyendo el ácido micofenólico de liberación retardada en tabletas, están en riesgo elevado de desarrollar infecciones bacteriales, virales, micóticas y protozoarias, e infecciones virales nuevas o reactivadas incluyendo infecciones oportunistas [ver Advertencias y precauciones]. Estas infecciones pueden tener consecuencias serias, e incluso fatales. Debido al peligro de sobrepresión del sistema inmune que puede aumentar la susceptibilidad a la infección, la terapia de combinación de inmunosupresores debe ser usada con precaución.

Infecciones virales nuevas o reactivadas

Las infecciones por nefropatía asociada al poliomavirus (PVAN), por leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) asociada al virus JhonCunningham (JC), o por citomegalovirus (CMV), y la reactivación de la hepatitis B (HBV) o la hepatitis C (HCV) han sido reportadas en pacientes tratados con inmunosupresores, incluyendo los derivados del ácido micofenólico (MPA) ácido micofenólico y MMF. La reducción en la inmunosupresión debe considerarse para los pacientes que desarrollen evidencia de infecciones virales nuevas o

reactivadas. Los médicos también deben considerar el riesgo que la inmunosupresión reducida representa al aloinjerto funcional.

La infección por PVAN, especialmente la ocasionada por el virus BK, se asocia con serias consecuencias, incluyendo el deterioro de la función renal y la pérdida del injerto renal. El monitoreo de los pacientes puede ayudar a detectar pacientes en riesgo de PVAN.

La PML, que es fatal en algunas ocasiones, se presenta comúnmente con hemiparesia, apatía, confusión, deficiencias cognitivas y ataxia. Los factores de riesgo de PML incluyen el tratamiento con terapias inmunosupresoras y la deficiencia de la función renal. En los pacientes inmunosuprimidos, los médicos deben considerar la PML en el diagnóstico diferencial en pacientes que reporten síntomas neurológicos y debe considerarse clínicamente indicada la consulta con el neurólogo.

El riesgo de viremia por CMV y enfermedad por CMV es el más alto entre los pacientes de trasplante seronegativos por CMV en el momento del trasplante, que reciben un injerto de un donante CMV seronegativo. Existen acercamientos terapéuticos para limitar la enfermedad por CMV y deberían proporcionarse rutinariamente. El monitoreo de los pacientes puede ayudar a detectar pacientes en riesgo de enfermedad por CMV [ver Reacciones adversas].

La reactivación viral ha sido reportada en pacientes infectados con HBC o HCV. Se recomienda el monitoreo de pacientes infectados por signos clínicos y de laboratorio de HBC o HCV activos.

Discrasias sanguíneas incluyendo la aplasia pura de glóbulos rojos
Se han reportado casos de aplasia pura de glóbulos rojos (PRCA) en pacientes tratados con derivados del MPA en combinación con otros agentes inmunosupresores. El mecanismo para la PRCA inducida por los derivados del MPA es desconocido; la contribución relativa de otros inmunosupresores y sus combinaciones en un régimen inmunosupresor también es desconocida. En algunos casos, se encontró que la PRCA fue reversible con reducción de la dosis o cese de la terapia con derivados del MPA. En pacientes de trasplante, sin embargo, la reducción de la inmunosupresión puede poner en riesgo al injerto. Los cambios en la terapia con ácido micofenólico en receptores de trasplantes deberían ser llevados a cabo sólo bajo la supervisión adecuada para minimizar el riesgo de rechazo del injerto.

Los pacientes que reciben ácido micofenólico deben ser monitoreados por discrasias sanguíneas (por ejemplo, anemia y neutropenia). El desarrollo de neutropenia puede estar relacionado con el ácido micofenólico en sí, medicaciones concomitantes, infecciones virales o alguna combinación de estos. Debe realizarse un conteo sanguíneo completo semanalmente durante el primer mes, dos veces al mes en el segundo y tercer mes de tratamiento, y luego mensualmente a lo largo del primer año. Si ocurre alguna discrasia sanguínea [se desarrolla neutropenia ($ANC < 1,3 \times 10^3/mcl$) o anemia], la administración de ácido micofenólico debe ser interrumpida o la dosis reducida, hacerse las pruebas apropiadas, y el paciente manejado acordeamente.

Serias complicaciones en el tracto gastrointestinal

Se han reportado casos de sangrado gastrointestinal (con necesidad de hospitalización), perforaciones intestinales, úlceras gástricas, y úlceras duodenales en pacientes tratados con ácido micofenólico. El ácido micofenólico debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades activas serias del sistema digestivo.

Inmunizaciones

El uso de vacunas vivas atenuadas debe evitarse durante el tratamiento con ácido micofenólico, los ejemplos incluyen (pero no se limitan a) los siguientes: influenza intranasal, sarampión, paperas, rubeola, polio oral, bacilo Calmette–Guérin (BCG, por sus siglas en inglés), fiebre amarilla, varicela y vacunas contra la tifoidea TY21a.

Deficiencias hereditarias raras

El ácido micofenólico es un inhibidor deshidrogenasa inosinamonofosfato (IMPDH). El ácido micofenólico de liberación retardada en tabletas debe ser evitado en pacientes con deficiencia hereditaria rara de hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa (HGPRT) tales como los síndromes Lesch-Nyhan y Kelley-Seegmiller puesto que puede causar una exacerbación de los síntomas de la enfermedad caracterizados por la sobreproducción y acumulación de ácido úrico, lo que ocasiona síntomas asociados con la gota tales como artritis, tofos, nefrolitiasis o urolitiasis y enfermedad renal, incluyendo falla renal

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2017043313 del 13 de Octubre de 2017, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación de Estudio de Bioequivalencia para el Ácido Micofenólico Tabletas de Liberación Retardada por 360 mg (MYCID-DR 360 mg TABLETAS) y 180 mg (MYCID-DR 180 mg TABLETAS) perteneciente a ALKEM LABORATORIES LTD., INDIA; para solicitud de Registro Sanitario.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2016059993

CONCEPTO: Revisada la documentación y dado que el interesado afirma en el recurso de reposición que dio cumplimiento a los requisitos para bioexención por el sistema de clasificación biofarmacéutico (BCS) y que es clase I, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que el medicamento en estudio por ser de estrecho margen terapéutico, ser de liberación retardada y ser clase II, no puede optar a bioexención por el BCS, por lo cual no es correcto lo afirmado en el recurso de reposición.

Así mismo, teniendo en cuenta que el interesado presentó el estudio in vivo para la concentración mayor (360mg) y éste fue aceptado, la concentración menor (180mg) puede optar a bioexención por proporcionalidad de dosis, y dado que en el auto se presentaron los perfiles frente al biolote en los términos de la Resolución 1124 de 2016 (numeral 10.3.2.2. del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016), la Sala recomienda aceptar los perfiles de disolución para para el producto MYCID-DR 180 mg tabletas de liberación retardada fabricado por Alkem Laboratories de la India.

3.1.7.7 BETAMETILDIGOXINA

Expediente : 20114875
Radicado : 2016129083 / 2017065521 / 2017169326
Fecha : 21/11/2017
Interesado : Laboratorios Ecar S.A.
Fabricante : Laboratorios Ecar S.A.

Composición:
Cada tableta contiene 0.105mg de Betametildigoxina

Forma Farmacéutica: Tabletas

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta recurso de reposición frente a la Resolución No. 2017046031

emitida mediante Acta No. 01 de 2017, numeral 3.1.7.8 con el fin de continuar con el proceso de los perfiles de disolución, ensayo clínico de bioequivalencia, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 01 de 2017, numeral 3.1.7.8., en el sentido de recomendar negar el estudio de bioequivalencia, por cuanto los argumentos presentados en el recurso de reposición no desvirtúan los motivos de la negación. Lo anterior, dado que:

- Se considera que no se allegó justificación válida sobre la no inclusión en el análisis de ocho (8) voluntarios que fueron reclutados y dosificados, no es claro porqué fue necesario eliminar al azar ocho (8) voluntarios frente a lo indicado en el radicado inicial. El número de sujetos reclutados siempre debe ser justificado por el cálculo de tamaño de muestra previsto en el protocolo de estudio y se deben analizar todos los datos de los voluntarios una vez dosificados.
- No se encontró en la respuesta al auto, las versiones de la validación a las cuales hace mención el interesado en el recurso de reposición, únicamente se nombran pero no se especifica fecha. Tampoco se evidenció en los folios indicados en el recurso de reposición que la validación analítica se hubiera realizado previo al estudio.
- No se evidencia información que justifique la exclusión de dos voluntarios que de acuerdo a lo formulado por el interesado mostraban resultados atípicos, lo anterior resulta relevante debido a que con la inclusión de los datos de estos sujetos, no se alcanzaría para Cmax ninguno de los criterios de aceptación.
- Esta sala determinó que el principio activo que contiene este medicamento es de estrecho margen terapéutico, lo anterior debido al riesgo que supone una variación mínima en alguna de sus características en cuanto a seguridad y eficacia, es por esto que lo correcto es obtener resultados de bioequivalencia dentro de límites más estrechos (90 – 111%) algo que no se cumple en este caso.

3.1.7.8 ABIRATERONA

Expediente : 20117305
Radicado : 2016145246

Fecha : 30/11/2017
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : BDR Pharmaceuticals Int'l Pvt. Ltd.

Composición: Cada tableta contiene 250mg de Acetato de Abiraterona

Forma farmacéutica:

Indicaciones: Abiraterona está indicado para tratamiento del cáncer metastásico de próstata avanzado (cáncer de próstata resistente a la castración), en combinación con prednisona o prednisolona. O el tratamiento del cáncer metastásico de próstata avanzado (cáncer de próstata resistente a la castración) en pacientes que han recibido quimioterapia previa con un taxano

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la formula. Embarazo. Insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh).

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017012899 emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.2.13 con el fin de continuar con la aprobación del estudio clínico y perfiles de disolución para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de Comisión Revisora, recomienda negar el estudio de bioequivalencia por cuanto no dio cumplimiento a los requerimientos solicitados en Acta No. 03 de 2017, numeral 3.2.13., teniendo en cuenta que:

- El soporte allegado para el centro en el cual se desarrolló el estudio es de Febrero de 2014 y el estudio se desarrolló en 2013.
- No se aclara la fuente bibliográfica que sirvió de soporte para determinar el tamaño de muestra.
- y no allegan los datos primarios de concentración versus tiempo.

3.1.7.9 ZEITE 400 mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20021508
Radicado : 2017067686 / 2017183262

Fecha : 14/12/2017
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.
Fabricante : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 400mg de Imatinib Mesilato equivalente a 478mg de imatinib base

Forma Farmacéutica: Tableta Recubierta

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017013401 emitido mediante Acta No. 02 segunda parte de 2017, numeral 3.1.7.24 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios in vivo realizados en la Universidad de la Sabana para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2017, numeral 3.1.7.24., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar para la nueva formulación el estudio de bioequivalencia in vivo en condiciones de ayuno y postprandial, para el producto ZEITE 400 mg Tableta Recubierta (400 mg de Imatinib) fabricado por Laboratorios Synthesis S.A.S, con domicilio en Bogotá D.C., Colombia frente al producto de referencia GLIVEC 400 mg Comprimidos con Cubierta Pelicular fabricado por Novartis Pharma. La solicitud de modificación de formulación se encuentra en estudio por parte del grupo de registros sanitarios bajo el radicado 2017026413 del 28 de febrero de 2017.

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1 AKINETON® TABLETAS

Expediente : 32998
Radicado : 2016122990 / 2017050511
Fecha : 11/04/2017
Interesado : Laboratorios Bago De Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 2mg de Biperideno Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Se usa para controlar el parkinsonismo idiopático o medicamentoso.

Contraindicaciones: Hipertrofia prostática, glaucoma, íleo paralítico o estenosis pilórica, enfermedades cardiovasculares, insuficiencia renal. Adminístese con precaución en pacientes con úlcera gástrica e hipertensión arterial.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora al Auto No. 2017000211 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de grupo etario
- Inserto versión 18082016
- Información para prescribir versión 18082016

Nueva dosificación:

Dosis

La dosis oral inicial de clorhidrato de biperideno para la enfermedad de Parkinson es de 2 mg tres o cuatro veces al día que se puede aumentar dependiendo de la respuesta a un máximo de 16 mg al día. La dosis para los síntomas extrapiramidales inducidos por fármacos es de 2 mg por vía oral de una a tres veces al día. ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.

Dosis en niños

La dosis recomendada de biperideno en niños, para el tratamiento del parkinsonismo y la acatisia es de 1 a 2 mg (3 veces al día como máximo) administrados por vía oral.1

En un informe de caso, una paciente de 17 años con trastorno esquizoafectivo fue tratada con aripiprazol durante cuatro semanas. Después de cinco días desarrolló temblor en reposo, rigidez y acinesia. Tras una única administración de 4 mg de biperideno de acción prolongada, los síntomas se redujeron inmediatamente. La paciente fue dada de alta con una dosis menor de aripiprazol (12,5 mg) y 2 mg de biperideno al día sin síntomas extrapiramidales con una presentación clínica significativamente mejor. En otro caso, un chico de 16 años con esquizofrenia paranoide fue tratado concomitantemente con 8 mg al día de biperideno y aripiprazol durante 24 días. Cuando se redujo la dosis de biperideno, el paciente

desarrolló un ataque masivo de síntomas extrapiramidales con rigidez en rueda dentada, blefarospasmo, distonía, temblores y marcha atáxica. Los síntomas remitieron tras la administración de 4 mg de biperideno por vía oral y una inyección intravenosa adicional de 6 mg de biperideno.

En un estudio se examinó a 11 niños con distonía inducida por la medicación. Todos los casos presentaban reacción distónica aguda en el examen físico. Se administró lactato de biperideno (0,04 mg/kg) por vía parenteral en todos los casos para tratar la reacción distónica aguda. Todos los casos respondieron completamente al tratamiento en 30 a 90 minutos.

Las reacciones distónicas durante la niñez presentan características clínicas similares a las de los adultos. La distonía en los niños también se produce habitualmente como efecto secundario del tratamiento durante el uso de fármacos a dosis terapéuticas. Los antieméticos y los antipsicóticos son los grupos que provocan distonía con mayor frecuencia. Se puede administrar difenhidramina o biperideno para el tratamiento de las reacciones distónicas agudas.

Nuevo grupo etario:

Adultos:

Niños: (3 a 15 años) El uso y la dosis debe establecerlos el médico dependiendo del efecto terapéutico deseado.

La experiencia con el uso de Akineton tabletas en niños se limita al uso temporal para corregir la distonía (espasmos musculares incontrolables que afectan a los ojos, la cabeza, el cuello y el cuerpo) provocada por neurolépticos (medicamentos para tratar trastornos mentales).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al Auto No. 2017000211, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de grupo etario**
- **Inserto versión 18082016**
- **Información para prescribir versión 18082016**

Nueva dosificación:

Dosis

La dosis oral inicial de clorhidrato de biperideno para la enfermedad de Parkinson es de 2 mg tres o cuatro veces al día que se puede aumentar dependiendo de la respuesta a un máximo de 16 mg al día. La dosis para los síntomas extrapiramidales inducidos por fármacos es de 2 mg por vía oral de una a tres veces al día. **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**

Dosis en niños

La dosis recomendada de biperideno en niños, para el tratamiento del parkinsonismo y la acatisia es de 1 a 2 mg (3 veces al día como máximo) administrados por vía oral.¹

En un informe de caso, una paciente de 17 años con trastorno esquizoafectivo fue tratada con aripiprazol durante cuatro semanas. Después de cinco días desarrolló temblor en reposo, rigidez y acinesia. Tras una única administración de 4 mg de biperideno de acción prolongada, los síntomas se redujeron inmediatamente. La paciente fue dada de alta con una dosis menor de aripiprazol (12,5 mg) y 2 mg de biperideno al día sin síntomas extrapiramidales con una presentación clínica significativamente mejor. En otro caso, un chico de 16 años con esquizofrenia paranoide fue tratado concomitantemente con 8 mg al día de biperideno y aripiprazol durante 24 días. Cuando se redujo la dosis de biperideno, el paciente desarrolló un ataque masivo de síntomas extrapiramidales con rigidez en rueda dentada, blefarospasmo, distonía, temblores y marcha atáxica. Los síntomas remitieron tras la administración de 4 mg de biperideno por vía oral y una inyección intravenosa adicional de 6 mg de biperideno.

En un estudio se examinó a 11 niños con distonía inducida por la medicación. Todos los casos presentaban reacción distónica aguda en el examen físico. Se administró lactato de biperideno (0,04 mg/kg) por vía parenteral en todos los casos para tratar la reacción distónica aguda. Todos los casos respondieron completamente al tratamiento en 30 a 90 minutos.

Las reacciones distónicas durante la niñez presentan características clínicas similares a las de los adultos. La distonía en los niños también se produce habitualmente como efecto secundario del tratamiento durante el uso de fármacos a dosis terapéuticas. Los antieméticos y los antipsicóticos son los grupos que provocan distonía con mayor frecuencia. Se puede administrar difenhidramina o biperideno para el tratamiento de las reacciones distónicas agudas.

Nuevo grupo etario:

Adultos:

Niños: (3 a 15 años) El uso y la dosis debe establecerlos el médico dependiendo del efecto terapéutico deseado.

La experiencia con el uso de Akineton tabletas en niños se limita al uso temporal para corregir la distonía (espasmos musculares incontrolables que afectan a los ojos, la cabeza, el cuello y el cuerpo) provocada por neurolépticos (medicamentos para tratar trastornos mentales).

3.1.9.2 METHADOSE® TABLETAS DISPERSABLES PARA SUSPENSIÓN ORAL 40MG

Expediente : 200968
Radicado : 2017169998
Fecha : 22/11/2017
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición: Cada tableta dispersable contiene 40mg de Metadona Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de desintoxicación de adicción a opioides (heroína u otros fármacos similares a morfina), tratamiento de mantenimiento de adicción a opioides (heroína u otros fármacos similares a morfina), en conjunto con servicios médicos y sociales apropiados.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral 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

O hipersensibilidad (por ejemplo anafilaxis) a la metadona o a cualquier otro ingrediente en las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral

Advertencias y precauciones:

Las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral son solamente para administración oral. La preparación no debe inyectarse. La metadona debería mantenerse fuera del alcance de los niños para evitar la ingestión accidental.

Depresión respiratoria potencialmente fatal

La depresión respiratoria es el riesgo principal de la metadona. La depresión respiratoria, si no se reconoce y trata inmediatamente, puede llevar a paro respiratorio y muerte. La depresión respiratoria a partir de opioides se manifiesta por un impulso reducido de respirar y una tasa disminuida de respiración, asociada frecuentemente con un patrón de respiración "de suspiros" (respiraciones profundas separadas por pausas anormalmente largas). La retención de dióxido de carbono (CO₂) a partir de depresión respiratoria inducida por opioides puede exacerbar el efecto sedante de los opioides. El manejo de la depresión respiratoria puede incluir observación cercana, medidas de apoyo y uso de antagonistas opioides dependiendo del estatus clínico del paciente.

Aunque la depresión respiratoria grave, potencialmente fatal o fatal puede ocurrir en cualquier momento durante el uso 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 farmacológico pico, especialmente durante el periodo de dosificación inicial. Monitoree los pacientes de forma cercana en busca de depresión respiratoria al iniciar la terapia con metadona y después de los incrementos de dosis.

Instruya a los pacientes en contra del uso por parte de individuos diferentes al paciente para el cual se prescribió la metadona y a mantener la metadona fuera del alcance de los niños, ya que el uso inapropiado puede resultar en depresión respiratoria fatal.

Para reducir el riesgo de depresión respiratoria, es esencial dosificar y titular al paciente de forma apropiada. Sobreestimar la dosis de metadona, al convertir pacientes de otro producto opioide, puede resultar en una sobredosis fatal con la primera dosis. La depresión respiratoria también ha sido reportada con el uso de

metadona cuando se usa según lo recomendado y no se usa incorrectamente ni se abusa de ella.

Para reducir adicionalmente el riesgo de depresión respiratoria, considere lo siguiente:

O los pacientes tolerantes a otros opioides pueden ser tolerantes a la metadona, de forma incompleta. La tolerancia cruzada incompleta es de particular preocupación para pacientes tolerantes a otros agonistas opioides mu que se están cambiando a tratamiento con metadona, haciendo de esta forma compleja la determinación de la dosificación durante el cambio de tratamiento opioide. Se han reportado muertes durante el cambio de tratamiento crónico, de alta dosis con otros agonistas opioides.

O la dosificación y la titulación apropiadas son esenciales y la metadona debería ser prescrita solamente por profesionales del cuidado de la salud que tengan conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia de la metadona.

O metadona se contraindica en pacientes con depresión respiratoria y en pacientes con condiciones que incrementen el riesgo de depresión respiratoria potencialmente fatal.

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 cardiacos 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 cardiaca. La prolongación del intervalo qt también ha sido reportada en pacientes sin historia cardiaca previa quienes han recibido altas dosis de metadona.

Evalúe los pacientes que desarrollan prolongación del intervalo qt mientras que están en tratamiento con las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral 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 con tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral 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.

Exposición accidental

La ingestión accidental de tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral, especialmente por parte de niños, puede resultar en una sobredosis fatal de metadona. Las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral deberían mantenerse fuera del alcance de los niños para evitar la ingestión accidental.

Abuso potencial

Las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral contienen metadona, un agonista opioide y una sustancia controlada sometida a fiscalización por el fondo nacional de estupefacientes (fne). La metadona puede ser sujeta a abuso de una manera similar a otros agonistas opioides, de forma legal o ilícita. Los agonistas de opioides son buscados por quienes abusan de drogas y personas con trastornos de adicción, y están sujetas a desviación criminal.

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.

Pacientes ancianos, caquécticos y debilitados

La depresión respiratoria es más probable que ocurra en pacientes ancianos, caquéticos o debilitados ya que éstos pueden presentar farmacocinética alterada debido a almacenamiento deficiente de grasa, pérdida muscular o depuración alterada en comparación con pacientes más jóvenes, más saludables. Por lo tanto, monitoree tales pacientes de forma cercana, particularmente al iniciar y titular con las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral y cuando las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral 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, particularmente cuando se inicie la terapia y se titulen con las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral, ya que en estos pacientes, incluso dosis terapéuticas usuales de metadona pueden disminuir el control respiratorio hasta el punto de apnea.

Interacciones con depresores del sistema nervioso central y drogas ilícitas

La hipotensión, sedación profunda, coma o depresión respiratoria pueden resultar si se utiliza metadona de manera simultánea con otros depresores del SNC (por ejemplo, sedantes, ansiolíticos, hipnóticos, neurolepticos, otros opioides). Al considerar el uso de tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral en un paciente que toma un depresor del SNC, valore la duración del uso del depresor del SNC y la respuesta del paciente, incluyendo el grado de tolerancia que ha desarrollado a la depresión del SNC. Adicionalmente, investigue acerca del uso, por parte del paciente, de alcohol o drogas ilícitas que causen depresión del SNC. Si la terapia con metadona debe iniciarse en un paciente que toma un depresor del SNC, inicie con una dosis de metadona más baja de lo usual y monitoree los pacientes en busca de signos de sedación y depresión respiratoria, y considere utilizar una dosis más baja del depresor del SNC concomitante.

Las muertes asociadas con uso ilícito de metadona frecuentemente involucran abuso concomitante de benzodiacepina.

Efecto hipotensor

La metadona puede 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 normal está 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 dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral.

Uso en pacientes con lesión o trauma craneoencefálico o presión intracraneal aumentada

Monitoree los pacientes que toman tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral quienes podrían ser susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de co₂ (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 metadona. La metadona puede reducir el control respiratorio, y la resultante retención de co₂ 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 metadona en pacientes con conciencia impedida o coma.

Uso en pacientes con condiciones gastrointestinales

Las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral se contraindican en pacientes con íleo paralítico. Evite el uso de las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral en pacientes con otra obstrucción gastrointestinal.

La 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 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 dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral.

Evitar la abstinencia

Evite el uso de analgésicos agonistas parciales o mixtos agonista / antagonista (es decir, buprenorfina, pentazocina, nalbufina, y butorfanol) en pacientes quienes hayan recibido o estén recibiendo un curso de terapia con un analgésico agonista completamente opioide, incluyendo metadona. En estos pacientes, los analgésicos mixtos agonista / antagonista o agonista parcial pueden precipitar síntomas de abstinencia.

Al suspender las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral, disminuya gradualmente la dosis. No suspenda abruptamente las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral.

Conducir y operar maquinaria

La metadona puede 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 dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral y conozcan cómo reaccionarán a la medicación.

Interacciones con medicamentos serotoninérgicos - síndrome serotoninérgico

Existen 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, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas.
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 4.0 de 13/09/2017
- Información para prescribir versión 4.0 de 13/09/2017

Nueva dosificación:

Dosificación Y Administración

Información importante de dosificación y administración

Las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral son solo para administración oral. La preparación no se debe inyectar. La metadona se debe mantener fuera del alcance de los niños para evitar ingestión accidental.

Considere los siguientes factores importantes que diferencian la metadona de otros opiáceos:

- El efecto depresivo respiratorio pico de la metadona se presenta después y persiste por más tiempo que su efecto farmacológico 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 a partir del tratamiento crónico de altas dosis con otros agonistas opiáceos y durante el inicio del tratamiento de adicción con metadona en sujetos que previamente abusaron de altas dosis de otros agonistas opiáceos.
- Existe una alta variabilidad entre pacientes en la absorción, metabolismo y potencia analgésica relativa. Los cocientes de conversión basados en la población entre metadona y otros opiáceos no son exactos cuando se aplican a individuos.
- Con dosificación repetida, la metadona se retiene en el hígado y luego se libera lentamente, prolongando la duración de la toxicidad potencial.
- Las concentraciones plasmáticas en el estado estable no se alcanzan sino hasta 3 a 5 días después del inicio de la dosificación.
- Las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral tienen un estrecho índice terapéutico, especialmente cuando se combinan con otros medicamentos.

Instrucciones de dosificación

Las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral están previstas para la dispersión en un líquido inmediatamente antes de la administración oral de la dosis prescrita. Las tabletas no se deben masticar o tragar antes de dispersarlas en líquido.

Las tabletas dispersables de clorhidrato metadona para suspensión oral son birranurados, lo que permite el ajuste flexible de la dosificación. Cada tableta birranurada se puede partir o cortar a la mitad para generar dos dosis de 20 mg, o en cuartos para generar cuatro dosis de 10 mg.

Antes de la administración, se debe dispersar la dosis deseada de tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral, en aproximadamente 120 ml (4 onzas) de agua. El clorhidrato de metadona es muy soluble en agua, pero hay algunos excipientes insolubles que no se disolverán en su totalidad. Si permanece residuo en el vaso después de la administración inicial, se debe agregar una pequeña cantidad de líquido y la mezcla resultante se debe administrar al paciente.

Dosificación de inducción / inicial para el tratamiento de desintoxicación y mantenimiento de adicción a opiáceos

Para desintoxicación y mantenimiento de la dependencia a opiáceos, la metadona debe administrarse 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 señales de sedación o intoxicación, y el paciente muestre síntomas de abstinencia. Una dosis única inicial de 20 a 30 mg de metadona suele ser 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 metadona si los síntomas de abstinencia no se han suprimido o si los síntomas reaparecen.

La dosis diaria total de metadona en el primer día de tratamiento no debería exceder los 40 mg. Ajuste la dosis durante la primera semana de tratamiento con base en el control de síntomas de abstinencia al momento de la actividad pico esperada (es decir 2 a 4 horas después de la dosificación). Cuando se ajuste la dosis, tenga en mente que la metadona se acumulará durante los primeros días de dosificación; han ocurrido muertes en el tratamiento temprano debido a los efectos acumulativos. Debido a que las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral pueden administrarse solamente en incrementos de 10 mg, las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral pueden no ser el producto apropiado para dosificación inicial en muchos pacientes. 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. Considere también medicamentos concomitantes, la condición general y estatus médico del paciente al seleccionar la dosis inicial.

Durante la fase de inducción del tratamiento de mantenimiento con metadona, los pacientes se están absteniendo de opiáceos y pueden tener síntomas de abstinencia de opiáceos. Monitoree 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, intranquilidad, 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 considere el ajuste de la dosis según lo indicado.

Desintoxicación a corto plazo

Durante un breve ciclo 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 metadona. Disminuya la dosis de metadona en diaria diario o a intervalos de 2 días, manteniendo la cantidad 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. Debido a que las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral pueden administrarse solamente en incrementos de 10 mg, las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral pueden no ser el producto apropiado para la reducción gradual de la dosis en muchos pacientes.

Titulación y tratamiento de mantenimiento 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 o 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 como corresponde.

Abstinencia supervisada médicamente después de un periodo de tratamiento de mantenimiento para adicción a opiáceos

Existe una variabilidad considerable en la tasa apropiada de disminución de metadona en pacientes que escogen la abstinencia supervisada médicamente del tratamiento con metadona. Las reducciones de dosis deben ser, por lo general, menores al 10 % de la tolerancia establecida o de la dosis de mantenimiento, y deben transcurrir intervalos de 10 a 14 días entre las reducciones de dosis. Debido a que las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral pueden administrarse solamente en incrementos de 10 mg, éste puede no ser el producto apropiado para la reducción gradual de la dosis en muchos pacientes. 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 por adicción a opiáceos

La suspensión abrupta 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

No se puede esperar que los pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona por dependencia a opiáceos que experimenten trauma físico, dolor post operatorio u otro dolor agudo deriven analgesia de su dosis existente de metadona. A tales pacientes se les debería administrar analgésicos, incluyendo opiáceos, en dosis que de otra manera podrían 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, en cierto modo se requerirán dosis más frecuentes y/o más altas de lo que sería el caso para pacientes no tolerantes debido a la tolerancia a opiáceos 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 de 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, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral están contraindicadas 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 o a cualquier otro ingrediente en las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral.

Advertencias y precauciones

Las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral son solamente para administración oral. La preparación no debe inyectarse. La metadona debería mantenerse fuera del alcance de los niños para evitar la ingestión accidental.

Depresión respiratoria potencialmente mortal

Se ha reportado depresión respiratoria seria, potencialmente mortal o fatal con el uso de metadona, incluso cuando se utiliza según se recomienda. La depresión respiratoria, si no se reconoce y trata inmediatamente, puede llevar a paro respiratorio y muerte. La depresión respiratoria a partir de opiáceos se manifiesta por un impulso reducido de respirar y una tasa disminuida de respiración, asociada frecuentemente con un patrón de respiración “de suspiros” (respiraciones profundas separadas por pausas anormalmente largas). La retención de dióxido de carbono (CO₂) a partir de depresión respiratoria inducida por opiáceos puede exacerbar el efecto sedante de los opiáceos. El manejo de la depresión respiratoria puede incluir observación cercana, medidas de apoyo y uso de antagonistas opiáceos dependiendo del estado clínico del paciente [ver Sobredosis (10)].

Aunque la depresión respiratoria seria, potencialmente mortal o fatal puede ocurrir en cualquier momento durante el uso de las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral, 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 farmacológico pico, especialmente durante el periodo de dosificación inicial. Monitoree los pacientes de forma cercana en busca de depresión respiratoria al iniciar la terapia con metadona y después de los incrementos de dosis.

Instruya a los pacientes en contra del uso por parte de individuos diferentes al paciente para el cual se prescribió la metadona y a mantener la metadona fuera del alcance de los niños, ya que el uso inapropiado puede resultar en depresión respiratoria fatal.

Para reducir el riesgo de depresión respiratoria, es esencial dosificar y titular al paciente de forma apropiada. Sobreestimar la dosis de metadona, cuando se inicia el tratamiento puede resultar en una sobredosis fatal con la primera dosis.

Para reducir adicionalmente el riesgo de depresión respiratoria, considere lo siguiente:

- Los pacientes tolerantes a otros opiáceos pueden ser tolerantes a la metadona, de forma incompleta. La tolerancia cruzada incompleta es de particular preocupación para pacientes tolerantes a otros agonistas mu opiáceos . Se han reportado muertes durante el cambio de tratamiento crónico, de alta dosis con otros agonistas opiáceos. Siga las indicaciones de inducción rigurosamente para evitar sobredosis involuntaria.
- La dosificación y la titulación apropiadas son esenciales y la metadona debería ser prescrita solamente por médicos que tengan conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia de la metadona.

Prolongación del intervalo QT potencialmente mortal

Se han observado casos de prolongación del intervalo QT y arritmia seria (torsades de pointes) 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 dosis diarias múltiples y grandes de metadona, aunque se han reportado casos en pacientes que reciben las dosis comúnmente utilizadas para tratamiento de mantenimiento de adicción a opiáceos. En la mayoría de los pacientes en las dosis más bajas comúnmente utilizadas para mantenimiento, la medicación concomitante y/o las condiciones clínicas tales como hipopotasemia se observaron como factores contribuyentes. Sin embargo, la evidencia sugiere fuertemente que la metadona presenta el potencial de efectos adversos de conducción cardiaca 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 cardiacos en estudios in vitro.

Monitoree de forma cercana a los pacientes con factores de riesgo para desarrollo de intervalo QT prolongado (por ejemplo hipertrofia cardiaca, uso concomitante de diuréticos, hipopotasemia, hipomagnesemia), un antecedente de anomalías

de conducción cardiaca, y aquellos que toman medicamentos que afectan la conducción cardiaca. La prolongación del intervalo QT también ha sido reportada en pacientes sin antecedentes cardiacos previos que han recibido altas dosis de metadona.

Evalúe los pacientes que desarrollan prolongación del intervalo QT mientras que están en tratamiento con las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral 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.

Inicie la terapia con tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral únicamente 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. No se ha estudiado sistemáticamente el uso de metadona en pacientes de los que ya se sabe que tienen un intervalo QT prolongado.

Ingestión accidental

La ingestión accidental de tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral, especialmente por parte de niños, puede resultar en depresión respiratoria y muerte debido a una sobredosis. Las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral deben mantenerse fuera del alcance de los niños para evitar la ingestión accidental.

Uso indebido, abuso y desviación de opiáceos

Las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral contienen metadona, un agonista opiáceo y una sustancia controlada sometida a fiscalización por el Fondo Nacional de Estupefacientes (FNE). La metadona puede ser sujeta a abuso de una manera similar a otros agonistas opiáceos, legales o ilícitos. Los agonistas opiáceos son buscados por toxicómanos y personas con trastornos de adicción, y están sujetos a desviación criminal.

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.

Síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos

El síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos (NOWS) es un resultado esperado y tratable del uso prolongado de opiáceos durante el embarazo, aunque

ese uso sea médicamente autorizado o ilícito. A diferencia del síndrome de abstinencia de opiáceos en adultos, el NOWS puede poner en riesgo la vida si no se reconoce y trata en el neonato. Los médicos deben observar a los recién nacidos en busca de señales de NOWS y controlarlos como corresponde.

Advierta a las mujeres embarazadas que reciben tratamiento para la adicción a opiáceos con tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral del riesgo del síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos y asegúrese que el tratamiento adecuado estará disponible. Este riesgo se debe balancear frente al riesgo de la adicción a opiáceos no tratada, lo que, con frecuencia, resulta en el uso ilícito continuo y recurrente de opiáceos y se asocia con malos desenlaces de los embarazos. Por lo tanto, los médicos prescriptores deben discutir la importancia y los beneficios de controlar la adicción a los opiáceos durante el embarazo.

5.6 Riesgos del uso concomitante de los inhibidores del citocromo P450 3A4, 2B6, 2C19, 2C9 o 2D6 o de la suspensión de los inductores de P450 3A4, 2B6, 2C19 o 2C9.

El uso concomitante de tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral con inhibidores de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9 o CYP2D6 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de metadona, prolongar las reacciones adversas de los opiáceos y puede causar depresión respiratoria potencialmente fatal, particularmente cuando se adiciona un inhibidor después de que se alcanza una dosis estable de las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral. De forma similar, la suspensión de los inductores de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 o CYP2C9 concomitantes en pacientes tratados con tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de metadona, dando como resultado depresión respiratoria fatal. Considere la reducción de la dosis de las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral cuando se utilicen de forma concomitante los inhibidores de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9 o CYP2D6 o cuando se suspendan los inductores CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 o CYP2C9 en pacientes tratados con metadona y realice un seguimiento riguroso a los pacientes en intervalos frecuentes en busca de signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

La adición de inductores de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 o CYP2C9 o la suspensión de inhibidores de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9 o CYP2D6 en pacientes tratados con los tabletas dispersables de clorhidrato de metadona

para suspensión oral, puede disminuir las concentraciones plasmáticas de metadona, reduce la eficacia, y puede llevar a síntomas de abstinencia de opiáceos en pacientes físicamente dependientes de la metadona. Cuando se utilicen las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral con inductores de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 o CYP2C9 o se suspendan los inhibidores de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9 o CYP2D6, realice un seguimiento a los pacientes en busca de signos y síntomas de abstinencia de opiáceos y considere el aumento de la dosis de las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral según sea necesario.

Depresión respiratoria potencialmente mortal en pacientes con enfermedad pulmonar crónica o en pacientes ancianos, caquéticos o debilitados
El uso de tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral en pacientes con asma bronquial aguda o severa en un contexto sin supervisión o en ausencia de equipo de reanimación está contraindicado.

Pacientes con enfermedad pulmonar crónica

Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica significativa o cardiopatía pulmonar y aquellos con una reserva respiratoria considerablemente disminuida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente que están siendo tratados con tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral están en un mayor riesgo de disminución del impulso respiratorio incluyendo apnea, incluso a las dosis recomendadas del medicamento.

Pacientes de la tercera edad, caquéticos o debilitados

Es más probable que la depresión respiratoria potencialmente mortal ocurra en pacientes ancianos, caquéticos o debilitados debido a que pueden presentar farmacocinética alterada o eliminación alterada en comparación con pacientes más jóvenes y saludables.

Por lo tanto, monitoree tales pacientes de forma cercana, particularmente al iniciar y titular con las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral y cuando las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral se suministren de manera concomitante con otros medicamentos que depriman la respiración.

Riesgos debido al uso concomitante con depresores del SNC y drogas ilícitas

Sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte pueden resultar del uso concomitante de metadona con otros depresores del SNC (por ejemplo, sedantes, ansiolíticos, hipnóticos, neurolépticos, otros opiáceos). Cuando se

considere el uso de tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral en un paciente que esté tomando un depresor del SNC, valore la duración del uso del depresor del SNC y la respuesta del paciente, incluido el grado de tolerancia que se ha desarrollado a la depresión del SNC. Además, considere el uso por parte del paciente, si lo hay, de alcohol o drogas ilícitas que causan depresión del SNC. Si se va a iniciar el tratamiento con metadona en un paciente que está tomando un depresor del SNC, inicie con una dosis de metadona más baja de la usual y monitoree a los pacientes en busca de signos de sedación y depresión respiratoria y considere usar una dosis más baja del depresor del SNC concomitante.

Las muertes asociadas con uso ilícito de metadona frecuentemente involucran abuso concomitante de benzodiacepina.

Síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de medicamentos serotoninérgicos

Se han reportado casos de síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal, durante el uso concomitante de tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral con medicamentos serotoninérgicos. Los medicamentos serotoninérgicos incluyen 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) y medicamentos que dañan el metabolismo de la serotonina (incluidos los inhibidores de la MAO, tanto los destinados a tratar trastornos psiquiátricos como otros, como el linezolid y el azul de metileno intravenoso). Esto se puede presentar dentro del rango de dosificación recomendada.

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios del estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad neurovegetativa (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), anomalías neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, descoordinación, rigidez) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómito, diarrea). El comienzo de los síntomas generalmente se presenta después de varias horas, a unos pocos días del uso concomitante, pero se puede presentar después de eso. Suspenda las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral si se sospecha el síndrome serotoninérgico.

Insuficiencia suprarrenal

Se han reportado casos de insuficiencia suprarrenal con el uso de opiáceos, más comúnmente después de más de un mes de uso. La presentación de la insuficiencia suprarrenal puede incluir síntomas y signos no específicos que incluyen náuseas, el vómito, la anorexia, la fatiga, la debilidad, los mareos y la baja presión arterial. Si se sospecha insuficiencia suprarrenal, confirme el diagnóstico con pruebas diagnósticas lo más pronto posible. Si se diagnostica insuficiencia suprarrenal, trátela con dosis de reemplazo fisiológicas de corticoesteroides. Retire al paciente de los opiáceos para permitir que la función suprarrenal se recupere y continúe el tratamiento con corticoesteroides hasta que la función suprarrenal se recupere. Se pueden intentar otros opiáceos ya que algunos casos reportados usaron un opiáceo diferente sin recurrencia de la insuficiencia suprarrenal. La información disponible no identifica ningún opiáceo en particular como el más probable asociado con la insuficiencia suprarrenal.

Hipotensión severa

La metadona puede 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 normal está comprometida por un volumen sanguíneo reducido o la 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 dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral.

En pacientes con shock circulatorio, las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral pueden causar vasodilatación que puede, más adelante, reducir la salida cardíaca y la presión arterial. Evite el uso de tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral en pacientes con shock circulatorio.

Riesgos del uso en pacientes con aumento de la presión intracraneal, tumores cerebrales, lesión craneal o disminución de conciencia

En pacientes que pueden ser susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO₂ (por ejemplo, aquellos con evidencia de aumento de la presión intracraneal o tumores cerebrales), las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral pueden reducir el impulso respiratorio, y la retención de CO₂ resultante puede aumentar aún más la presión intracraneal. Monitoree dichos pacientes en busca de signos de sedación y depresión respiratoria, particularmente cuando se inicie el tratamiento con metadona. Los opiáceos también pueden enmascarar el curso clínico en un paciente con una lesión craneal.

Evite el uso de metadona en pacientes con disminución de la conciencia o coma.

Riesgos del uso en pacientes con afecciones gastrointestinales

Las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral están contraindicadas en pacientes con obstrucción gastrointestinal conocida o sospechada, incluido el íleo paralítico. La metadona en las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral puede causar espasmo en el esfínter de Oddi. Los opiáceos pueden causar incrementos en la amilasa sérica. Monitoree a los pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluyendo la pancreatitis aguda, para detectar empeoramiento de los síntomas.

Aumento del riesgo de convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos

La metadona puede aumentar la frecuencia de convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos, y puede aumentar el riesgo de convulsiones que ocurren en otros entornos clínicos asociados con convulsiones. Monitoree los pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos en busca de control empeorado de las convulsiones durante la terapia con tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral.

Abstinencia

Evite el uso de analgésicos agonista / antagonista mixtos o agonistas parciales (por ejemplo, buprenorfina) en pacientes que estén recibiendo un agonista opiáceo completo, incluyendo las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral. En estos pacientes, los analgésicos agonista / antagonista mixtos o agonistas parciales pueden precipitar síntomas de abstinencia.

Al suspender las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral, disminuya gradualmente la dosis. No suspenda abruptamente las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral.

Riesgos al conducir y operar maquinaria

Las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral 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 dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral y conozcan cómo reaccionarán a la medicación.

Interacciones de pruebas de laboratorio

Se han reportado resultados falso positivo de pruebas del medicamento en la orina para varios medicamentos, incluyendo la difenhidramina, doxilamina, clomipramina, clorpromazina, tioridazina, quetiapina y verapamilo.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas y/o condiciones serias se describen con mayor detalle en otras secciones:

- Depresión respiratoria
- Prolongación del intervalo QT
- Interacciones con depresores del SNC
- Síndrome serotoninérgico
- Insuficiencia suprarrenal
- Hipotensión grave
- Reacciones adversas gastrointestinales
- Convulsiones
- Abstinencia

Los principales peligros de la metadona son la depresión respiratoria y, en menor grado, la hipotensión sistémica. Ha ocurrido paro respiratorio, shock, paro cardiaco y muerte.

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso post aprobación de metadona. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición del 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.

Otras reacciones adversas incluyen lo siguiente:

Todo el cuerpo: astenia (debilidad), edema, dolor de cabeza.

Cardiovascular: arritmias, ritmos bigéminos, bradicardia, cardiomiopatía, anormalidades del ECG, extrasístoles, rubor, falla cardiaca, 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.

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.

Músculo esqueléticos: masa y resistencia muscular disminuidas, osteoporosis y fracturas.

Renal: efecto antidiurético, 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 espermatozoide disminuida, anomalías en morfología del espermatozoide.

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 dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral.

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.

Anafilaxia: se ha reportado anafilaxia con ingredientes contenidos en las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral.

Deficiencia de andrógenos: se han reportado casos de deficiencia de andrógenos con uso crónico de opiáceos

Nuevas interacciones:

Interacciones con medicamentos

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 dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral 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 dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral. 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)], resultando en la 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 dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral hasta que se alcancen los efectos estables del medicamento. Monitoree a los pacientes en busca de depresión respiratoria y sedación en 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 dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral 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 tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral e inductores del CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 o CYP2C9 puede disminuir la concentración plasmática de metadona [ver Farmacología clínica (12.3)]. 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 dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral 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 dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral y monitoree en busca de signos de depresión respiratoria y sedación.

Ejemplos

Rifampicina, carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan, fenobarbital

Depresores del SNC

Impacto clínico

Debido al efecto farmacológico adictivo, el uso concomitante de los depresores del SNC puede aumentar el riesgo de hipotensión, depresión respiratoria, sedación profunda, coma y muerte.

Intervención

Considere la reducción de la dosis de uno o de los dos medicamentos. Monitoree a los pacientes en busca de depresión respiratoria, sedación e hipotensión.

Ejemplos

Alcohol, benzodiazepinas y otros sedantes/hipnóticos, ansiolíticos, tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos, otros opiáceos.

Agentes potencialmente arritmogénicos

Impacto clínico

Las interacciones farmacodinámicas se pueden presentar con el uso concomitante de metadona y agentes potencialmente arritmogénicos o medicamentos capaces de inducir alteraciones electrolíticas (hipomagnesemia, hipopotasemia).

Intervención

Monitoree de cerca los pacientes en busca de cambios en la conducción cardiaca.

Ejemplos

Medicamentos conocidos por tener potencial para prolongar el intervalo QT: antiarrítmicos 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 dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral 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 dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral no se recomienda para pacientes que se encuentran tomando MAOI o en los 14 días siguientes a la suspensión de dicho tratamiento.

Ejemplos

Fenelzina, tranilcipromina, linezolid.

Analgésicos opiáceos agonistas/antagonistas mixtos y agonistas parciales

Impacto clínico

Los pacientes que se mantienen en metadona pueden experimentar síntomas de abstinencia cuando se les suministran antagonistas, agonistas / antagonistas mixtos y agonistas parciales de los opiáceos.

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 dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral 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 signos de retención urinaria o motilidad gástrica reducida cuando las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral se utilizan simultáneamente con medicamentos anticolinérgicos.

Efectos paradójicos de los agentes antirretrovirales sobre la metadona

El uso simultáneo de ciertos inhibidores de proteasa 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 dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral y podría precipitar un síndrome de abstinencia. Monitoree de forma cercana los pacientes que reciben tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral y cualquiera de estas terapias antirretrovirales en busca de evidencia de efectos de abstinencia y ajuste la dosis de las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral en consecuencia.

Efectos de la 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 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, precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas.**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión 4.0 de 13/09/2017**
- **Información para prescribir versión 4.0 de 13/09/2017**

Nueva dosificación:

Dosificación Y Administración

Información importante de dosificación y administración

Las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral son solo para administración oral. La preparación no se debe inyectar. La metadona se debe mantener fuera del alcance de los niños para evitar ingestión accidental.

Considere los siguientes factores importantes que diferencian la metadona de otros opiáceos:

- El efecto depresivo respiratorio pico de la metadona se presenta después y persiste por más tiempo que su efecto farmacológico 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 a partir del tratamiento crónico de altas dosis con otros agonistas opiáceos y durante el inicio del tratamiento de adicción con metadona en sujetos que previamente abusaron de altas dosis de otros agonistas opiáceos.
- Existe una alta variabilidad entre pacientes en la absorción, metabolismo y potencia analgésica relativa. Los cocientes de conversión basados en la población entre metadona y otros opiáceos no son exactos cuando se aplican a individuos.
- Con dosificación repetida, la metadona se retiene en el hígado y luego se libera lentamente, prolongando la duración de la toxicidad potencial.
- Las concentraciones plasmáticas en el estado estable no se alcanzan sino hasta 3 a 5 días después del inicio de la dosificación.

- Las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral tienen un estrecho índice terapéutico, especialmente cuando se combinan con otros medicamentos.

Instrucciones de dosificación

Las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral están previstas para la dispersión en un líquido inmediatamente antes de la administración oral de la dosis prescrita. Las tabletas no se deben masticar o tragar antes de dispersarlas en líquido.

Las tabletas dispersables de clorhidrato metadona para suspensión oral son birranurados, lo que permite el ajuste flexible de la dosificación. Cada tableta birranurada se puede partir o cortar a la mitad para generar dos dosis de 20 mg, o en cuartos para generar cuatro dosis de 10 mg.

Antes de la administración, se debe dispersar la dosis deseada de tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral, en aproximadamente 120 ml (4 onzas) de agua. El clorhidrato de metadona es muy soluble en agua, pero hay algunos excipientes insolubles que no se disolverán en su totalidad. Si permanece residuo en el vaso después de la administración inicial, se debe agregar una pequeña cantidad de líquido y la mezcla resultante se debe administrar al paciente.

Dosificación de inducción / inicial para el tratamiento de desintoxicación y mantenimiento de adicción a opiáceos

Para desintoxicación y mantenimiento de la dependencia a opiáceos, la metadona debe administrarse 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 señales de sedación o intoxicación, y el paciente muestre síntomas de abstinencia. Una dosis única inicial de 20 a 30 mg de metadona suele ser 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 metadona si

los síntomas de abstinencia no se han suprimido o si los síntomas reaparecen.

La dosis diaria total de metadona en el primer día de tratamiento no debería exceder los 40 mg. Ajuste la dosis durante la primera semana de tratamiento con base en el control de síntomas de abstinencia al momento de la actividad pico esperada (es decir 2 a 4 horas después de la dosificación). Cuando se ajuste la dosis, tenga en mente que la metadona se acumulará durante los primeros días de dosificación; han ocurrido muertes en el tratamiento temprano debido a los efectos acumulativos. Debido a que las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral pueden administrarse solamente en incrementos de 10 mg, las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral pueden no ser el producto apropiado para dosificación inicial en muchos pacientes. 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. Considere también medicamentos concomitantes, la condición general y estatus médico del paciente al seleccionar la dosis inicial.

Durante la fase de inducción del tratamiento de mantenimiento con metadona, los pacientes se están absteniendo de opiáceos y pueden tener síntomas de abstinencia de opiáceos. Monitoree a los pacientes por signos y síntomas y síntomas de abstinencia de opiáceos, incluyendo: lagrimeo, rinorrea, estornudos, bostezos, transpiración excesiva, piel de gallina, fiebre, escalofríos alternados con sofocos, intranquilidad, 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 considere el ajuste de la dosis según lo indicado.

Desintoxicación a corto plazo

Durante un breve ciclo 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 metadona. Disminuya la dosis de metadona en diaria diario o a intervalos de 2 días, manteniendo la cantidad 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. Debido a que las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral pueden administrarse solamente en incrementos de 10 mg, las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral pueden no ser el producto apropiado para la reducción gradual de la dosis en muchos pacientes.

Titulación y tratamiento de mantenimiento 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 o 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 como corresponde.

Abstinencia supervisada médicamente después de un periodo de tratamiento de mantenimiento para adicción a opiáceos

Existe una variabilidad considerable en la tasa apropiada de disminución de metadona en pacientes que escogen la abstinencia supervisada médicamente del tratamiento con metadona. Las reducciones de dosis deben ser, por lo general, menores al 10 % de la tolerancia establecida o de la dosis de mantenimiento, y deben transcurrir intervalos de 10 a 14 días entre las reducciones de dosis. Debido a que las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral pueden administrarse solamente en incrementos de 10 mg, éste puede no ser el producto apropiado para la reducción gradual de la dosis en muchos pacientes. 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 por adicción a opiáceos

La suspensión abrupta 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

No se puede esperar que los pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona por dependencia a opiáceos que experimenten trauma físico, dolor post operatorio u otro dolor agudo deriven analgesia de su dosis existente de metadona. A tales pacientes se les debería administrar analgésicos, incluyendo opiáceos, en dosis que de otra manera podrían 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, en cierto modo se requerirán dosis más frecuentes y/o más altas de lo que sería el caso para pacientes no tolerantes debido a la tolerancia a opiáceos 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 de 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, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral están contraindicadas 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 o a cualquier otro ingrediente en las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral.

Advertencias y precauciones

Las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral son solamente para administración oral. La preparación no debe inyectarse. La metadona debería mantenerse fuera del alcance de los niños para evitar la ingestión accidental.

Depresión respiratoria potencialmente mortal

Se ha reportado depresión respiratoria seria, potencialmente mortal o fatal con el uso de metadona, incluso cuando se utiliza según se recomienda. La depresión respiratoria, si no se reconoce y trata inmediatamente, puede llevar a paro respiratorio y muerte. La depresión respiratoria a partir de opiáceos se manifiesta por un impulso reducido de respirar y una tasa disminuida de respiración, asociada frecuentemente con un patrón de respiración “de suspiros” (respiraciones profundas separadas por pausas anormalmente largas). La retención de dióxido de carbono (CO₂) a partir de depresión respiratoria inducida por opiáceos puede exacerbar el efecto sedante de los opiáceos. El manejo de la depresión respiratoria puede incluir observación cercana, medidas de apoyo y uso de antagonistas opiáceos dependiendo del estado clínico del paciente [ver Sobredosis (10)].

Aunque la depresión respiratoria seria, potencialmente mortal o fatal puede ocurrir en cualquier momento durante el uso de las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral, 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 farmacológico pico, especialmente durante el periodo de dosificación inicial. Monitoree los pacientes de forma cercana en busca de depresión respiratoria al iniciar la terapia con metadona y después de los incrementos de dosis.

Instruya a los pacientes en contra del uso por parte de individuos diferentes al paciente para el cual se prescribió la metadona y a mantener la metadona fuera del alcance de los niños, ya que el uso inapropiado puede resultar en depresión respiratoria fatal.

Para reducir el riesgo de depresión respiratoria, es esencial dosificar y titular al paciente de forma apropiada. Sobreestimar la dosis de metadona, cuando se inicia el tratamiento puede resultar en una sobredosis fatal con la primera dosis.

Para reducir adicionalmente el riesgo de depresión respiratoria, considere lo siguiente:

- Los pacientes tolerantes a otros opiáceos pueden ser tolerantes a la metadona, de forma incompleta. La tolerancia cruzada incompleta es de particular preocupación para pacientes tolerantes a otros agonistas mu opiáceos . Se han reportado muertes durante el cambio de tratamiento crónico, de alta dosis con otros agonistas opiáceos. Siga las indicaciones de inducción rigurosamente para evitar sobredosis involuntaria.
- La dosificación y la titulación apropiadas son esenciales y la metadona debería ser prescrita solamente por médicos que tengan conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia de la metadona.

Prolongación del intervalo QT potencialmente mortal

Se han observado casos de prolongación del intervalo QT y arritmia seria (torsades de pointes) 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 dosis diarias múltiples y grandes de metadona, aunque se han reportado casos en pacientes que reciben las dosis comúnmente utilizadas para tratamiento de mantenimiento de adicción a opiáceos. En la mayoría de los pacientes en las dosis más bajas comúnmente utilizadas para mantenimiento, la medicación concomitante y/o las condiciones clínicas tales como hipopotasemia se observaron como factores contribuyentes. Sin embargo, la evidencia sugiere fuertemente que la metadona presenta el potencial de efectos adversos de conducción cardíaca 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 cardiacos 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), un antecedente de anomalías de conducción cardíaca, y aquellos que toman medicamentos que afectan la conducción cardíaca. La prolongación del intervalo QT también ha sido reportada en pacientes sin antecedentes cardiacos previos que han recibido altas dosis de metadona.

Evalúe los pacientes que desarrollan prolongación del intervalo QT mientras que están en tratamiento con las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral en busca de presencia de factores de riesgo

modificables, tales como medicación concomitante con efectos cardiacos, medicamentos que podrían causar anormalidades de electrolitos, y medicamentos que podrían actuar como inhibidores del metabolismo de la metadona.

Inicie la terapia con tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral únicamente 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. No se ha estudiado sistemáticamente el uso de metadona en pacientes de los que ya se sabe que tienen un intervalo QT prolongado.

Ingestión accidental

La ingestión accidental de tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral, especialmente por parte de niños, puede resultar en depresión respiratoria y muerte debido a una sobredosis. Las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral deben mantenerse fuera del alcance de los niños para evitar la ingestión accidental.

Uso indebido, abuso y desviación de opiáceos

Las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral contienen metadona, un agonista opiáceo y una sustancia controlada sometida a fiscalización por el Fondo Nacional de Estupefacientes (FNE). La metadona puede ser sujeta a abuso de una manera similar a otros agonistas opiáceos, legales o ilícitos. Los agonistas opiáceos son buscados por toxicómanos y personas con trastornos de adicción, y están sujetos a desviación criminal.

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.

Síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos

El síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos (NOWS) es un resultado esperado y tratable del uso prolongado de opiáceos durante el embarazo, aunque ese uso sea medicamento autorizado o ilícito. A diferencia del síndrome de abstinencia de opiáceos en adultos, el NOWS puede poner en riesgo la vida si no se reconoce y trata en el neonato. Los médicos deben observar a los recién nacidos en busca de señales de NOWS y controlarlos como corresponde.

Advierta a las mujeres embarazadas que reciben tratamiento para la adicción a opiáceos con tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral del riesgo del síndrome de abstinencia de opiáceos en neonatos y asegúrese que el tratamiento adecuado estará disponible. Este riesgo se debe balancear frente al riesgo de la adicción a opiáceos no tratada, lo que, con frecuencia, resulta en el uso ilícito continuo y recurrente de opiáceos y se asocia con malos desenlaces de los embarazos. Por lo tanto, los médicos prescriptores deben discutir la importancia y los beneficios de controlar la adicción a los opiáceos durante el embarazo.

5.6 Riesgos del uso concomitante de los inhibidores del citocromo P450 3A4, 2B6, 2C19, 2C9 o 2D6 o de la suspensión de los inductores de P450 3A4, 2B6, 2C19 o 2C9.

El uso concomitante de tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral con inhibidores de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9 o CYP2D6 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de metadona, prolongar las reacciones adversas de los opiáceos y puede causar depresión respiratoria potencialmente fatal, particularmente cuando se adiciona un inhibidor después de que se alcanza una dosis estable de las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral. De forma similar, la suspensión de los inductores de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 o CYP2C9 concomitantes en pacientes tratados con tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de metadona, dando como resultado depresión respiratoria fatal. Considere la reducción de la dosis de las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral cuando se utilicen de forma concomitante los inhibidores de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9 o CYP2D6 o cuando se suspendan los inductores CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 o CYP2C9 en pacientes tratados con metadona y realice un seguimiento riguroso a los pacientes en intervalos frecuentes en busca de signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

La adición de inductores de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 o CYP2C9 o la suspensión de inhibidores de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9 o CYP2D6 en pacientes tratados con los tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral, puede disminuir las concentraciones plasmáticas de metadona, reduce la eficacia, y puede llevar a síntomas de

abstinencia de opiáceos en pacientes físicamente dependientes de la metadona. Cuando se utilicen las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral con inductores de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 o CYP2C9 o se suspendan los inhibidores de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9 o CYP2D6, realice un seguimiento a los pacientes en busca de signos y síntomas de abstinencia de opiáceos y considere el aumento de la dosis de las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral según sea necesario.

Depresión respiratoria potencialmente mortal en pacientes con enfermedad pulmonar crónica o en pacientes ancianos, caquéticos o debilitados
El uso de tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral en pacientes con asma bronquial aguda o severa en un contexto sin supervisión o en ausencia de equipo de reanimación está contraindicado.

Pacientes con enfermedad pulmonar crónica

Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica significativa o cardiopatía pulmonar y aquellos con una reserva respiratoria considerablemente disminuida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente que están siendo tratados con tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral están en un mayor riesgo de disminución del impulso respiratorio incluyendo apnea, incluso a las dosis recomendadas del medicamento.

Pacientes de la tercera edad, caquéticos o debilitados

Es más probable que la depresión respiratoria potencialmente mortal ocurra en pacientes ancianos, caquéticos o debilitados debido a que pueden presentar farmacocinética alterada o eliminación alterada en comparación con pacientes más jóvenes y saludables.

Por lo tanto, monitoree tales pacientes de forma cercana, particularmente al iniciar y titular con las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral y cuando las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral se suministren de manera concomitante con otros medicamentos que depriman la respiración.

Riesgos debido al uso concomitante con depresores del SNC y drogas ilícitas

Sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte pueden resultar del uso concomitante de metadona con otros depresores del SNC (por

ejemplo, sedantes, ansiolíticos, hipnóticos, neurolépticos, otros opiáceos). Cuando se considere el uso de tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral en un paciente que esté tomando un depresor del SNC, valore la duración del uso del depresor del SNC y la respuesta del paciente, incluido el grado de tolerancia que se ha desarrollado a la depresión del SNC. Además, considere el uso por parte del paciente, si lo hay, de alcohol o drogas ilícitas que causan depresión del SNC. Si se va a iniciar el tratamiento con metadona en un paciente que está tomando un depresor del SNC, inicie con una dosis de metadona más baja de la usual y monitoree a los pacientes en busca de signos de sedación y depresión respiratoria y considere usar una dosis más baja del depresor del SNC concomitante.

Las muertes asociadas con uso ilícito de metadona frecuentemente involucran abuso concomitante de benzodiacepina.

Síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de medicamentos serotoninérgicos

Se han reportado casos de síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal, durante el uso concomitante de tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral con medicamentos serotoninérgicos. Los medicamentos serotoninérgicos incluyen 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) y medicamentos que dañan el metabolismo de la serotonina (incluidos los inhibidores de la MAO, tanto los destinados a tratar trastornos psiquiátricos como otros, como el linezolid y el azul de metileno intravenoso). Esto se puede presentar dentro del rango de dosificación recomendada.

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios del estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad neurovegetativa (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), anomalías neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, descoordinación, rigidez) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómito, diarrea). El comienzo de los síntomas generalmente se presenta después de varias horas, a unos pocos días del uso concomitante, pero se puede presentar después de eso. Suspenda las tabletas dispersables de clorhidrato

de metadona para suspensión oral si se sospecha el síndrome serotoninérgico.

Insuficiencia suprarrenal

Se han reportado casos de insuficiencia suprarrenal con el uso de opiáceos, más comúnmente después de más de un mes de uso. La presentación de la insuficiencia suprarrenal puede incluir síntomas y signos no específicos que incluyen náuseas, el vómito, la anorexia, la fatiga, la debilidad, los mareos y la baja presión arterial. Si se sospecha insuficiencia suprarrenal, confirme el diagnóstico con pruebas diagnósticas lo más pronto posible. Si se diagnostica insuficiencia suprarrenal, trátela con dosis de reemplazo fisiológicas de corticoesteroides. Retire al paciente de los opiáceos para permitir que la función suprarrenal se recupere y continúe el tratamiento con corticoesteroides hasta que la función suprarrenal se recupere. Se pueden intentar otros opiáceos ya que algunos casos reportados usaron un opiáceo diferente sin recurrencia de la insuficiencia suprarrenal. La información disponible no identifica ningún opiáceo en particular como el más probable asociado con la insuficiencia suprarrenal.

Hipotensión severa

La metadona puede 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 normal está comprometida por un volumen sanguíneo reducido o la 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 dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral.

En pacientes con shock circulatorio, las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral pueden causar vasodilatación que puede, más adelante, reducir la salida cardíaca y la presión arterial. Evite el uso de tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral en pacientes con shock circulatorio.

Riesgos del uso en pacientes con aumento de la presión intracraneal, tumores cerebrales, lesión craneal o disminución de conciencia

En pacientes que pueden ser susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de CO₂ (por ejemplo, aquellos con evidencia de aumento de la presión intracraneal o tumores cerebrales), las tabletas dispersables de

clorhidrato de metadona para suspensión oral pueden reducir el impulso respiratorio, y la retención de CO₂ resultante puede aumentar aún más la presión intracraneal. Monitoree dichos pacientes en busca de signos de sedación y depresión respiratoria, particularmente cuando se inicie el tratamiento con metadona. Los opiáceos también pueden enmascarar el curso clínico en un paciente con una lesión craneal.

Evite el uso metadona en pacientes con disminución de la conciencia o coma.

Riesgos del uso en pacientes con afecciones gastrointestinales

Las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral están contraindicadas en pacientes con obstrucción gastrointestinal conocida o sospechada, incluido el íleo paralítico. La metadona en las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral puede causar espasmo en el esfínter de Oddi. Los opiáceos pueden causar incrementos en la amilasa sérica. Monitoree a los pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluyendo la pancreatitis aguda, para detectar empeoramiento de los síntomas.

Aumento del riesgo de convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos

La metadona puede aumentar la frecuencia de convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos, y puede aumentar el riesgo de convulsiones que ocurren en otros entornos clínicos asociados con convulsiones. Monitoree los pacientes con una antecedentes de trastornos convulsivos en busca de control empeorado de las convulsiones durante la terapia con tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral.

Abstinencia

Evite el uso de analgésicos agonista / antagonista mixtos o agonistas parciales (por ejemplo, buprenorfina) en pacientes que estén recibiendo un agonista opiáceo completo, incluyendo las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral. En estos pacientes, los analgésicos agonista / antagonista mixtos o agonistas parciales pueden precipitar síntomas de abstinencia.

Al suspender las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral, disminuya gradualmente la dosis. No suspenda

abruptamente las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral.

Riesgos al conducir y operar maquinaria

Las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral 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 dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral y conozcan cómo reaccionarán a la medicación.

Interacciones de pruebas de laboratorio

Se han reportado resultados falso positivo de pruebas del medicamento en la orina para varios medicamentos, incluyendo la difenhidramina, doxilamina, clomipramina, clorpromazina, tioridazina, quetiapina y verapamilo.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas y/o condiciones serias se describen con mayor detalle en otras secciones:

- Depresión respiratoria
- Prolongación del intervalo QT
- Interacciones con depresores del SNC
- Síndrome serotoninérgico
- Insuficiencia suprarrenal
- Hipotensión grave
- Reacciones adversas gastrointestinales
- Convulsiones
- Abstinencia

Los principales peligros de la metadona son la depresión respiratoria y, en menor grado, la hipotensión sistémica. Ha ocurrido paro respiratorio, shock, paro cardiaco y muerte.

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso post aprobación de metadona. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición del 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.

Otras reacciones adversas incluyen lo siguiente:

Todo el cuerpo: astenia (debilidad), edema, dolor de cabeza.

Cardiovascular: arritmias, ritmos bigéminos, bradicardia, cardiomiopatía, anomalías 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.

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.

Músculo esqueléticos: masa y resistencia muscular disminuidas, osteoporosis y fracturas.

Renal: efecto antidiurético, 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, anomalías 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 dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral.

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.

Anafilaxia: se ha reportado anafilaxia con ingredientes contenidos en las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral.

Deficiencia de andrógenos: se han reportado casos de deficiencia de andrógenos con uso crónico de opiáceos

Nuevas interacciones:

Interacciones con medicamentos

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 dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral 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 dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral. 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)], resultando en la 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 dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral hasta que se alcancen los efectos estables del medicamento. Monitoree a los pacientes en busca de depresión respiratoria y sedación en 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 dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral 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 tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral e inductores del CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 o CYP2C9 puede disminuir la concentración plasmática de metadona [ver Farmacología clínica (12.3)]. 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 dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral 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 dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral y monitoree en busca de signos de depresión respiratoria y sedación.

Ejemplos

Rifampicina, carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan, fenobarbital

Depresores del SNC

Impacto clínico

Debido al efecto farmacológico adictivo, el uso concomitante de los depresores del SNC puede aumentar el riesgo de hipotensión, depresión respiratoria, sedación profunda, coma y muerte.

Intervención

Considere la reducción de la dosis de uno o de los dos medicamentos. Monitoree a los pacientes en busca de depresión respiratoria, sedación e hipotensión.

Ejemplos

Alcohol, benzodiacepinas y otros sedantes/hipnóticos, ansiolíticos, tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos, otros opiáceos.

Agentes potencialmente arritmogénicos

Impacto clínico

Las interacciones farmacodinámicas se pueden presentar con el uso concomitante de metadona y agentes potencialmente arritmogénicos o medicamentos capaces de inducir alteraciones electrolíticas (hipomagnesemia, hipopotasemia).

Intervención

Monitoree de cerca los pacientes en busca de cambios en la conducción cardiaca.

Ejemplos

Medicamentos conocidos por tener potencial para prolongar el intervalo QT: antiarrítmicos 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 dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral 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 dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral no se recomienda para pacientes que se encuentran tomando MAOI o en los 14 días siguientes a la suspensión de dicho tratamiento.

Ejemplos

Fenelzina, tranilcipromina, linezolid.

Analgésicos opiáceos agonistas/antagonistas mixtos y agonistas parciales

Impacto clínico

Los pacientes que se mantienen en metadona pueden experimentar síntomas de abstinencia cuando se les suministran antagonistas, agonistas / antagonistas mixtos y agonistas parciales de los opiáceos.

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 dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral 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 signos de retención urinaria o motilidad gástrica reducida cuando las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral se utilizan simultáneamente con medicamentos anticolinérgicos.

Efectos paradójicos de los agentes antirretrovirales sobre la metadona

El uso simultáneo de ciertos inhibidores de proteasa 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 dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral y podría precipitar un síndrome de abstinencia. Monitoree de forma cercana los pacientes que reciben tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral y cualquiera de estas terapias antirretrovirales en busca de evidencia de efectos de abstinencia y ajuste la dosis de las tabletas dispersables de clorhidrato de metadona para suspensión oral en consecuencia.

Efectos de la 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 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.

3.1.9.3 SMOFKABIVEN® LIBRE DE ELECTROLITOS CENTRAL, EMULSION PARA INFUSION

Expediente : 20061746
Radicado : 2017170633
Fecha : 23/11/2017
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.S.

Composición: Cada 1000 mL de solución de aminoácidos contiene: Alanina: 7.10g, Arginina:6.10g, Glicerina (ácido aminoacético): 5.60g, Histidina: 1.50g, Soleucina: 2.50g, Leucina: 3.80g, Lisina (como acetato):3.40g, Metionina 2.20 g, Fenilalanina: 2.60g, Prolina: 5.70g, Serina: 3.30g, Taurina: 0.50g, Treonina: 2.20g, Triptófano 1.00g, Tirosina: 0.20g, Valina 3.10g, Glucosa (como monohidrato): 127.00g, Aceite de soja refinado: 11.40g, Triglicéridos de cadena media 11.40g Aceite de oliva refinado: 9.50g, Aceite de pescado rico en ácidos omega-3: 5.70g.

Forma farmacéutica: Emulsión Inyectable

Indicaciones: Nutrición parenteral para pacientes adultos cuando la nutrición oral o enteral es imposible, insuficiente o está contraindicada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la proteína de pescado, de huevo, de soja o de cacahuete, o a cualquiera de las sustancias activas o excipientes. Hiperlipidemia grave. Insuficiencia hepática grave. Alteraciones graves de la coagulación sanguínea. Defectos congénitos en el metabolismo de los aminoácidos. Insuficiencia renal grave sin posibilidad de hemofiltración o diálisis. Shock agudo. Hiperglicemia no controlada. Contraindicaciones generales de una terapia de perfusión: edema pulmonar agudo, hiperhidratación e insuficiencia cardíaca descompensada. Síndrome hemofagocítico. Condiciones inestables (por ejemplo condiciones post-traumáticas graves, diabetes mellitus descompensada, infarto agudo de miocardio, derrame cerebral, embolismo, acidosis metabólica, sepsis grave, deshidratación hipotónica y coma hiperosmolar).

Precauciones y

Advertencias: la capacidad para la eliminación de lípidos, debería ser monitorizada, de acuerdo con las rutinas clínicas. En general, se lleva a cabo controlando los niveles de triglicéridos. La concentración de triglicéridos en suero no debería exceder 4 mmol/l durante la perfusión. Una sobredosis puede dar lugar a un síndrome de sobrecarga lipídica. Smofkabiven debería administrarse con precaución en condiciones de metabolismo de lípidos alterado, tales como en una insuficiencia renal, diabetes mellitus, pancreatitis, función hepática alterada, hipotiroidismo y sepsis. Este producto contiene aceite de soja, aceite de pescado y fosfolípidos de huevo, que muy raramente pueden causar reacciones alérgicas. Se han observado reacciones alérgicas cruzadas entre la soja y el cacahuete. Para evitar los riesgos asociados con velocidades de infusión demasiado rápidas, se recomienda el uso de una perfusión continua y bien controlada, si es posible mediante el uso de una bomba de perfusión. Las alteraciones del balance de

electrolitos y fluidos (por ejemplo, niveles séricos de electrolitos anormalmente elevados o bajos) deberían corregirse antes de iniciar la perfusión. Smofkabiven debe ser administrado con precaución a pacientes con tendencia a una retención de electrolitos. Antes de iniciar una perfusión intravenosa debe realizarse una monitorización clínica especial. Si se produce cualquier signo anormal, deberá detenerse la perfusión.

Deben monitorizarse la glucosa sérica, los electrolitos y la osmolaridad, así como el balance hídrico, el equilibrio ácido-base y los tests de enzimas hepáticos. Cuando se administran lípidos durante un largo período, deben monitorizarse el recuento sanguíneo celular y la coagulación. En pacientes con insuficiencia renal, el aporte de fosfato y de potasio debería ser rigurosamente controlado para prevenir una hiperfosfatemia e hiperkalemia. Las cantidades de cada electrolito que deben añadirse, están determinadas por la situación clínica del paciente y por la monitorización frecuente de los niveles séricos. La nutrición parenteral debería administrarse con precaución en acidosis láctica, aporte de oxígeno celular insuficiente y osmolaridad sérica incrementada. Ante cualquier signo o síntoma de reacción anafiláctica (como fiebre, temblores, erupción cutánea o disnea) debe interrumpirse inmediatamente la perfusión. El contenido de lípidos de smofkabiven puede interferir con ciertas determinaciones de laboratorio (como bilirrubina, lactato deshidrogenasa, saturación de oxígeno, hemoglobina), si se toma la muestra de sangre antes de que los lípidos hayan sido eliminados del flujo sanguíneo. En la mayoría de los pacientes, éstos son eliminados después de un período de 5-6 horas sin administrar lípidos. La perfusión intravenosa de aminoácidos va acompañada por un aumento en la excreción urinaria de elementos traza, en particular cobre y zinc. Esto debe tenerse en cuenta en la dosificación de elementos traza, especialmente durante la nutrición intravenosa de larga duración. Deben considerarse las cantidades de zinc administradas en smofkabiven. En pacientes con malnutrición, el inicio de la nutrición parenteral puede ocasionar desplazamientos de fluidos dando lugar a edema pulmonar e insuficiencia cardíaca congestiva, así como una disminución en la concentración sérica de potasio, fósforo, magnesio y vitaminas hidrosolubles. Estos cambios pueden ocurrir en 24 a 48 horas, por tanto se recomienda iniciar la nutrición parenteral lentamente y con prudencia en este grupo de pacientes, junto con una rigurosa monitorización y con los ajustes apropiados de fluidos, electrolitos, minerales y vitaminas. Smofkabiven no debería ser administrado simultáneamente con sangre en el mismo equipo de perfusión, debido al riesgo de pseudoaglutinación. En pacientes con hiperglicemia, podría ser necesaria la administración de insulina exógena. Debido a su composición, la solución de aminoácidos de smofkabiven no es adecuada para su uso en recién nacidos o en

niños de menos de 2 años de edad. Hasta el momento no existe experiencia clínica sobre el uso de smofkabiven central en niños (entre 2 y 11 de edad).

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 indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Información para prescribir versión 30-09-2016

Nueva dosificación:

El rango de dosis de 13-31 ml SmofKabiven central/kg pc/día aportará 0,6-1,6 g de aminoácidos/kg pc/día (correspondientes a 0,10-0,25 g nitrógeno/kg pc/día) y 14-35 kcal/kg pc/día de energía total (12-27 kcal/kg pc/día de energía no-proteica). Esto cubre las necesidades de la mayoría de los pacientes. En pacientes obesos, la dosis debe basarse en el peso ideal estimado.

Velocidad de perfusión: La velocidad de perfusión máxima para glucosa es 0,25 g/kg pc/h, para los aminoácidos 0,1 g/kg pc/h, y para lípidos 0,15 g/kg pc/h.

La velocidad de perfusión no debe exceder de 2,0 ml/kg pc/hora (correspondiente a 0,10 g de aminoácidos, 0,25 g de glucosa y 0,08 g de lípidos/kg pc/h). El período de perfusión recomendado es de 14-24 horas. Dosis máxima diaria: La dosis máxima diaria varía con la situación clínica del paciente e incluso puede cambiar de un día a otro. La dosis diaria máxima recomendada es de 35 ml/kg pc/día.

La dosis diaria máxima recomendada de 35 ml/kg pc/día proporciona 1,8 g de aminoácidos/kg pc/día (correspondiente a 0,28 g nitrógeno/kg pc/día), 4,5 g glucosa/kg pc/día, 1,33 g lípidos/kg pc/día, y un contenido energético total de 39 kcal/kg pc/día (correspondiente a 31 kcal/kg pc/día de energía no proteica).

Población pediátrica

Niños (2-11 años)

Dosificación: La dosis de hasta 35 ml/kg pc/día debe ser ajustada regularmente de acuerdo con los requerimientos del paciente pediátrico que varían más que en los pacientes adultos. **Velocidad de perfusión:** La velocidad máxima de perfusión recomendada es de 2,4 ml/kg pc/h (correspondiente a 0,12 g de aminoácidos

/kg/h, 0,30 g/glucosa/kg/h y 0,09 g lípidos/kg/h). A la velocidad de perfusión máxima recomendada, no usar periodos de perfusión mayores de 14 horas y 30 minutos, excepto en casos excepcionales y bajo estrecha monitorización.

El periodo de perfusión recomendado es de 12-24 horas.

Dosis máxima diaria: La dosis máxima diaria varía con la condición clínica del paciente y puede incluso cambiar de día a día. La dosis máxima diaria es de 35 ml/kg pc/día. La dosis máxima diaria recomendada de 35 ml/kg pc/día aportará 1,8 g amino ácidos/kg pc/día (correspondientes a 0,28 g nitrógeno/kg pc/día), 4,5 g glucosa/kg pc/día, 1,33 g lípidos/kg pc/día y un contenido total de energía de 39 kcal/kg pc/día (correspondientes a 31 kcal/kg pc/día de energía no-proteica).

Adolescentes (12-16/18 años)

SmofKabiven puede usarse en adolescentes de la misma forma que en los adultos.

Nueva indicación:

La nutrición parental para adultos y niños de 2 años en adelante cuando la nutrición oral o enteral es imposible, insuficiente o contraindicada.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la proteína de pescado, de huevo, de soja o de cacahuete, o a cualquiera de las sustancias activas o excipientes. Hiperlipidemia grave. Insuficiencia hepática grave. Alteraciones graves de la coagulación sanguínea. Defecto congénito en el metabolismo de los aminoácidos. Insuficiencia renal grave sin posibilidad de hemofiltración o diálisis. Shock agudo. Hiperglicemia no controlada. Contraindicaciones generales de una terapia de perfusión: edema pulmonar agudo, hiperhidratación e insuficiencia cardíaca descompensada.

Síndrome hemofagocítico. Condiciones inestables (por ejemplo, condiciones post-traumáticas graves, diabetes mellitus descompensada, infarto agudo de miocardio, derrame cerebral, embolismo, acidosis metabólica, sepsis grave, deshidratación hipotónica y coma hiperosmolar). Niveles séricos patológicamente elevados de cualquiera de los electrolitos incluidos. Infantes y niños menores de 2 años de edad

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 indicaciones**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Información para prescribir versión 30-09-2016**

Nueva dosificación:

El rango de dosis de 13-31 ml SmofKabiven central/kg pc/día aportará 0,6-1,6 g de aminoácidos/kg pc/día (correspondientes a 0,10-0,25 g nitrógeno/kg pc/día) y 14-35 kcal/kg pc/día de energía total (12-27 kcal/kg pc/día de energía no-proteica). Esto cubre las necesidades de la mayoría de los pacientes. En pacientes obesos, la dosis debe basarse en el peso ideal estimado.

Velocidad de perfusión: La velocidad de perfusión máxima para glucosa es 0,25 g/kg pc/h, para los aminoácidos 0,1 g/kg pc/h, y para lípidos 0,15 g/kg pc/h.

La velocidad de perfusión no debe exceder de 2,0 ml/kg pc/hora (correspondiente a 0,10 g de aminoácidos, 0,25 g de glucosa y 0,08 g de lípidos/kg pc/h). El período de perfusión recomendado es de 14-24 horas. **Dosis máxima diaria:** La dosis máxima diaria varía con la situación clínica del paciente e incluso puede cambiar de un día a otro. La dosis diaria máxima recomendada es de 35 ml/kg pc/día.

La dosis diaria máxima recomendada de 35 ml/kg pc/día proporciona 1,8 g de aminoácidos/kg pc/día (correspondiente a 0,28 g nitrógeno/kg pc/día), 4,5 g glucosa/kg pc/día, 1,33 g lípidos/kg pc/día, y un contenido energético total de 39 kcal/kg pc/día (correspondiente a 31 kcal/kg pc/día de energía no proteica).

Población pediátrica

Niños (2-11 años)

Dosificación: La dosis de hasta 35 ml/kg pc/día debe ser ajustada regularmente de acuerdo con los requerimientos del paciente pediátrico que varían más que en los pacientes adultos. **Velocidad de perfusión:** La velocidad máxima de perfusión recomendada es de 2,4 ml/kg pc/h

(correspondiente a 0,12 g de aminoácidos /kg/h, 0,30 g/glucosa/kg/h y 0,09 g lípidos/kg/h). A la velocidad de perfusión máxima recomendada, no usar periodos de perfusión mayores de 14 horas y 30 minutos, excepto en casos excepcionales y bajo estrecha monitorización.

El periodo de perfusión recomendado es de 12-24 horas.

Dosis máxima diaria: La dosis máxima diaria varía con la condición clínica del paciente y puede incluso cambiar de día a día. La dosis máxima diaria es de 35 ml/kg pc/día. La dosis máxima diaria recomendada de 35 ml/kg pc/día aportará 1,8 g amino ácidos/kg pc/día (correspondientes a 0,28 g nitrógeno/kg pc/día), 4,5 g glucosa/kg pc/día, 1,33 g lípidos/kg pc/día y un contenido total de energía de 39 kcal/kg pc/día (correspondientes a 31 kcal/kg pc/día de energía no-proteica).

Adolescentes (12-16/18 años)

SmofKabiven puede usarse en adolescentes de la misma forma que en los adultos.

Nueva indicación:

La nutrición parental para adultos y niños de 2 años en adelante cuando la nutrición oral o enteral es imposible, insuficiente o contraindicada.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la proteína de pescado, de huevo, de soja o de cacahuete, o a cualquiera de las sustancias activas o excipientes. Hiperlipidemia grave. Insuficiencia hepática grave. Alteraciones graves de la coagulación sanguínea. Defecto congénito en el metabolismo de los aminoácidos. Insuficiencia renal grave sin posibilidad de hemofiltración o diálisis. Shock agudo. Hiperglicemia no controlada. Contraindicaciones generales de una terapia de perfusión: edema pulmonar agudo, hiperhidratación e insuficiencia cardíaca descompensada.

Síndrome hemofagocítico. Condiciones inestables (por ejemplo, condiciones post-traumáticas graves, diabetes mellitus descompensada, infarto agudo de miocardio, derrame cerebral, embolismo, acidosis metabólica, sepsis grave, deshidratación hipotónica y coma

hiperosmolar). Niveles séricos patológicamente elevados de cualquiera de los electrolitos incluidos. Infantes y niños menores de 2 años de edad

3.1.9.4 JANUVIA 25 MG

Expediente : 19975067 / 19975068 / 19975048
Radicado : 2017175336 / 2017175338 / 2017175341
Fecha : 30/11/2017
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 25mg de Sitagliptina

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto

Indicaciones: En monoterapia: como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glicemia en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Tratamiento combinado: está indicado también para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control de la glicemia en combinación con la metformina o un agonista del PPAR (por ejemplo, la tiazolidinediona) cuando la dieta y el ejercicio más un único agente no proporciona un control glicémico adecuado.

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes, pacientes con diabetes tipo 1, cetoacidosis diabética, menores de 18 años, embarazo y lactancia. Se recomienda ajustar la dosificación en los pacientes con insuficiencia renal moderada o severa y en los pacientes con nefropatía terminal que requieren hemodiálisis"

Precauciones y advertencias:

Generales

No se debe usar januvia® en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis: ha habido reportes de pancreatitis aguda en pacientes tomando sitagliptina, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica o necrotizante (ver efectos colaterales). Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Los pacientes

deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. Luego de la discontinuación del tratamiento con sitagliptina se observó que la pancreatitis se resolvió. Si se sospecha pancreatitis, januvia® y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser discontinuados.

Uso en pacientes con insuficiencia renal: januvia® es excretado por vía renal. Para alcanzar concentraciones plasmáticas de januvia® similares a aquellas en pacientes con función renal normal, se recomiendan bajas dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, así como en pacientes con enfermedad renal terminal que necesitan hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Hipoglicemia en combinación con una sulfonilurea o con insulina: en los ensayos clínicos de januvia® como monoterapia y como parte del tratamiento combinado con agentes no conocidos que causen hipoglicemia (metformina o un agonista de ppar? (tiazolidinediona)), las tasas de hipoglicemia reportadas con januvia® fueron similares a las observadas en los pacientes que recibieron placebo. Como es típico con otros agentes antihiperlipemiantes, cuando januvia® fue usado en combinación con una sulfonilurea, o con insulina, la incidencia de hipoglicemia inducida por sulfonilurea o insulina se incrementó.

Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por una sulfonilurea o insulina, una baja dosis de sulfonilurea o insulina deberá ser considerada.

Reacciones de hipersensibilidad: se han presentado reportes postmercado de reacciones serias de hipersensibilidad en pacientes tratados con januvia®. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y condiciones exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de stevens-johnson. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal al medicamento. El inicio de estas reacciones ocurrió dentro de los 3 primeros meses luego de la iniciación del tratamiento con januvia®, algunos reportes ocurrieron luego de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, descontinúe januvia®, evalúe otras causas potenciales del evento y establezca un tratamiento alternativo para la diabetes..

Penfigoide ampolloso: se han reportado casos postmercado de penfigoide ampolloso con el uso de inhibidores dpp-4 que requieren hospitalización. En los casos reportados, comúnmente los pacientes se recuperaron con tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico y discontinuación del inhibidor dpp-4. Indicar a

los pacientes que reporten el desarrollo de ampollas o erosiones mientras reciben januvia®. Si se sospecha penfigoide ampoloso, januvia® deberá ser discontinuado y se debe considerar la remisión a un dermatólogo para el diagnóstico y tratamiento apropiado.

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 precauciones y advertencias
- Inserto Versión 05-2017
- Información para prescribir Versión 05-2017

Nueva dosificación:

La dosificación recomendada de Januvia® es de 100 mg una vez al día como monoterapia o en tratamiento combinado con metformina, con una sulfonilurea, insulina (con o sin metformina), con un agonista PPAR α (por ejemplo, la tiazolidinediona) o metformina más sulfonilurea o con metformina más un agonista PPAR α . JANUVIA® se puede tomar con o sin alimentos.

Cuando Januvia® es usado en combinación con una sulfonilurea o con insulina, una dosis baja de sulfonilurea o insulina debe ser considerada para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por sulfonilurea o insulina..

Pacientes con daño renal

Debido a que existe un ajuste de dosis basado en la función renal, se recomienda evaluar la función renal antes del inicio de Januvia® y periódicamente a partir de entonces.

En los pacientes con daño renal leve (Tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] ≥ 60 mL/min/ 1,73 m² a < 90 mL/min/ 1,73 m²), no es necesario ningún ajuste de la dosificación de JANUVIA®.

En los pacientes con daño renal moderado (TFGe ≥ 45 mL/min. 1.73 m² a < 60 mL/ min.1.73 m²), no se requiere ajuste de la dosis para Januvia®.

En los pacientes con daño renal moderada (TFGe ≥ 30 mL/min/1,73 m² a < 45 mL/min/1,73 m²), la dosificación de Januvia® es de 50mg una vez al día.

En los pacientes con daño renal severo (TFGe > 15 mL/min/1,73 m² a < 30 mL/min/1,73 m², o con enfermedad renal terminal (ESRD, por sus siglas en inglés) (TFGe < 15 mL/min/1,73 m²), incluyendo aquellos que necesitan hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosificación de Januvia® es de 25 mg una vez al día. Januvia® se puede administrar independientemente de la hora de la diálisis.

Nuevas precauciones y advertencias:

Generales

No se debe usar Januvia® en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis: Ha habido reportes de pancreatitis aguda en pacientes tomando sitagliptina, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica o necrotizante. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. Luego de la discontinuación del tratamiento con Sitagliptina se observó que la pancreatitis se resolvió. Si se sospecha Pancreatitis, Januvia® y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser discontinuados.

Uso en Pacientes con daño renal: Januvia® es excretado por vía renal. Para alcanzar concentraciones plasmáticas de Januvia® similares a aquellas en pacientes con función renal normal, se recomiendan bajas dosis en pacientes con TFGe < 45 mL/min/1,73 m², así como en pacientes con enfermedad renal terminal que necesitan hemodiálisis o diálisis peritoneal..

Hipoglicemia en combinación con una sulfonilurea o con Insulina: En los ensayos clínicos de Januvia® como monoterapia y como parte del tratamiento combinado con agentes no conocidos que causen hipoglicemia (metformina o un agonista de PPAR α (tiazolidinediona)), las tasas de hipoglicemia reportadas con Januvia® fueron similares a las observadas en los pacientes que recibieron placebo. Como es típico con otros agentes antihiperlipemiantes, cuando Januvia® fue usado en combinación con una sulfonilurea, o con insulina, la incidencia de hipoglicemia inducida por sulfonilurea o insulina se incrementó. Por lo tanto, para reducir el

riesgo de hipoglicemia inducida por una sulfonilurea o insulina, una baja dosis de sulfonilurea o insulina deberá ser considerada

Reacciones de Hipersensibilidad: Se han presentado reportes postmercado de reacciones serias de hipersensibilidad en pacientes tratados con Januvia®. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y condiciones exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal al medicamento. El inicio de estas reacciones ocurrió dentro de los 3 primeros meses luego de la iniciación del tratamiento con Januvia®, algunos reportes ocurrieron luego de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, descontinúe Januvia®, evalúe otras causas potenciales del evento y establezca un tratamiento alternativo para la Diabetes

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 precauciones y advertencias**
- **Inserto Versión 05-2017**
- **Información para prescribir Versión 05-2017**

Nueva dosificación:

La dosificación recomendada de Januvia® es de 100 mg una vez al día como monoterapia o en tratamiento combinado con metformina, con una sulfonilurea, insulina (con o sin metformina), con un agonista PPAR α (por ejemplo, la tiazolidinediona) o metformina más sulfonilurea o con metformina más un agonista PPAR α . JANUVIA® se puede tomar con o sin alimentos.

Cuando Januvia® es usado en combinación con una sulfonilurea o con insulina, una dosis baja de sulfonilurea o insulina debe ser considerada para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por sulfonilurea o insulina..

Pacientes con daño renal

Debido a que existe un ajuste de dosis basado en la función renal, se recomienda evaluar la función renal antes del inicio de Januvia® y periódicamente a partir de entonces.

En los pacientes con daño renal leve (Tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] ≥ 60 mL/min/ 1,73 m² a < 90 mL/min/ 1,73 m²), no es necesario ningún ajuste de la dosificación de JANUVIA®.

En los pacientes con daño renal moderado (TFGe ≥ 45 mL/min. 1.73 m² a < 60 mL/min/ 1.73 m²), no se requiere ajuste de la dosis para Januvia®.

En los pacientes con daño renal moderada (TFGe ≥ 30 mL/min/1,73 m² a < 45 mL/min/ 1,73 m²), la dosificación de Januvia® es de 50mg una vez al día.

En los pacientes con daño renal severo (TFGe > 15 mL/min/1,73 m² a < 30 mL/min/1,73 m², o con enfermedad renal terminal (ESRD, por sus siglas en inglés) (TFGe < 15 mL/min/1,73 m²), incluyendo aquellos que necesitan hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosificación de Januvia® es de 25 mg una vez al día. Januvia® se puede administrar independientemente de la hora de la diálisis.

Nuevas precauciones y advertencias:

Generales

No se debe usar Januvia® en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Pancreatitis: Ha habido reportes de pancreatitis aguda en pacientes tomando sitagliptina, incluyendo pancreatitis fatal y no fatal hemorrágica o necrotizante. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. Luego de la discontinuación del tratamiento con Sitagliptina se observó que la pancreatitis se resolvió. Si se sospecha Pancreatitis, Januvia® y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser discontinuados.

Uso en Pacientes con daño renal: Januvia® es excretado por vía renal. Para alcanzar concentraciones plasmáticas de Januvia® similares a aquellas en pacientes con función renal normal, se recomiendan bajas dosis en

pacientes con TFGe < 45 mL/min/1,73 m², así como en pacientes con enfermedad renal terminal que necesitan hemodiálisis o diálisis peritoneal..

Hipoglicemia en combinación con una sulfonilurea o con Insulina: En los ensayos clínicos de Januvia® como monoterapia y como parte del tratamiento combinado con agentes no conocidos que causen hipoglicemia (metformina o un agonista de PPAR α (tizolidinediona)), las tasas de hipoglicemia reportadas con Januvia® fueron similares a las observadas en los pacientes que recibieron placebo. Como es típico con otros agentes antihiperlipemiantes, cuando Januvia® fue usado en combinación con una sulfonilurea, o con insulina, la incidencia de hipoglicemia inducida por sulfonilurea o insulina se incrementó. Por lo tanto, para reducir el riesgo de hipoglicemia inducida por una sulfonilurea o insulina, una baja dosis de sulfonilurea o insulina deberá ser considerada

Reacciones de Hipersensibilidad: Se han presentado reportes postmercado de reacciones serias de hipersensibilidad en pacientes tratados con Januvia®. Estas reacciones incluyen anafilaxis, angioedema y condiciones exfoliativas de la piel incluyendo síndrome de Stevens-Johnson. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, generalmente no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal al medicamento. El inicio de estas reacciones ocurrió dentro de los 3 primeros meses luego de la iniciación del tratamiento con Januvia®, algunos reportes ocurrieron luego de la primera dosis. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad, descontinúe Januvia®, evalúe otras causas potenciales del evento y establezca un tratamiento alternativo para la Diabetes

3.1.9.5 STILNOX 10 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 52015
Radicado : 2017177921
Fecha : 05/12/2017
Interesado : Sanofi - Aventis de Colombia S.A

Composición: Cada tableta recubierta contiene 10mg de Zolpidem Tartrato

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Hipnotico.

Contraindicaciones: Zolpidem está contraindicado en pacientes con:
Hipersensibilidad a zolpidem o a cualquiera de sus ingredientes inactivos,
Insuficiencia hepática severa
Insuficiencia respiratoria aguda y/o severa

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 efectos adversos.
- Inserto Stilnox 10mg-Zolpidem CCDS V14 LRC 28/Jul/2017. Revisión Noviembre 2017

Nueva dosificación:
Posología y método de administración
Vía oral

General

El Stilnox actúa rápidamente por lo que se debe administrar inmediatamente antes de acostarse o estando en cama. Stilnox se debe administrar en una sola toma y no repetir dosis la misma noche.

Así como con los demás hipnóticos, no se recomienda el uso prolongado de Zolpidem y el tratamiento no debe exceder las cuatro semanas. En ciertos casos se puede extender el período máximo de tratamiento, si fuera necesario es conveniente reevaluar el estado del paciente.

Comprimidos recubiertos

Zolpidem actúa rápidamente y, por lo tanto, debe tomarse inmediatamente antes de disponerse a dormir, o en la cama, por lo menos 7-8 horas, antes de la hora prevista de despertar, en una sola toma y no se debe readministrar durante la misma noche. Use la menor dosis eficaz para el paciente.

La dosis inicial recomendada de Stilnox® es de 5 mg para las mujeres y 5 ó 10 mg para los hombres y no se deben exceder de 10 mg.

Como con todos los hipnóticos, no se recomienda su uso a largo plazo y el curso del tratamiento no debe exceder de cuatro semanas.

Poblaciones Especiales

Niños

La seguridad y efectividad del zolpidem en pacientes menores de 18 años de edad no ha sido establecida. En consecuencia, el zolpidem no debe ser prescrito en esta población.

Adultos Mayores

Comprimidos de liberación inmediata

Ya que los pacientes adultos mayores o debilitados pueden ser especialmente sensibles a los efectos del zolpidem, en estos sujetos se recomienda una dosis de 5 mg. La dosis total de zolpidem no debe exceder 10 mg en esta población.

Insuficiencia hepática

Comprimidos de liberación inmediata

Toda vez que la depuración y el metabolismo del zolpidem están reducidos en la insuficiencia hepática, iniciar dosis de 5 mg en estos pacientes, con cuidado particular en los pacientes adultos mayores. En los adultos con menos de 65 años), la dosis se puede aumentar hasta 10 mg sólo si la respuesta clínica no es adecuada y el medicamento se tolera bien.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

El zolpidem está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al zolpidem o a cualquiera de los ingredientes inactivos
- Insuficiencia hepática severa
- Insuficiencia respiratoria aguda y/o severa

Advertencias

Zolpidem debe ser usado con precaución en pacientes con síndrome de apnea del sueño y miastenia gravis.

Insuficiencia Respiratoria: toda vez que los hipnóticos pueden deprimir el esfuerzo respiratorio, se debe tener precaución al prescribir zolpidem a pacientes con compromiso de la función respiratoria.

Riesgo del uso concomitante con opioides

El uso concomitante de benzodiazepinas con otros medicamentos sedantes/hipnóticos, incluyendo zolpidem, puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, el uso concomitante de opioides y benzodiazepinas debe ser reservado a pacientes para los cuales las opciones alternas de tratamiento son inadecuadas.

Si se decide prescribir concomitantemente zolpidem con opioides, se debe prescribir la dosis efectiva más baja y con la duración de tratamiento más corta, y hacer seguimiento cercano de signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

Insuficiencia Hepática: Zolpidem no debe ser utilizado en pacientes con disfunción hepática severa porque puede provocar encefalopatía.

Relacionadas con excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Reacciones anafilactoides y anafilácticas graves

Raros casos de angioedema que afectan la lengua, la glotis o la laringe han sido reportados en pacientes después de tomar la primera o alguna de las siguientes dosis de sedantes-hipnóticos, incluyendo zolpidem.

Algunos pacientes han presentado síntomas adicionales, tales como disnea, cierre de la garganta o náuseas y vómitos, lo cual sugiere anafilaxia. Algunos pacientes han requerido tratamiento médico en el servicio de urgencias. Si el angioedema afecta a la garganta, glotis o laringe, puede ocurrir obstrucción de las vías respiratorias y puede ser fatal. Los pacientes que desarrollen angioedema después del tratamiento con zolpidem, no deben reiniciar nuevamente el medicamento.

Precauciones

Cuando sea posible, debe identificarse la causa del insomnio y tratar los factores subyacentes antes de prescribir un hipnótico. La falla en la remisión del insomnio después de un curso de tratamiento de 7-14 días, puede indicar la presencia de un trastorno psiquiátrico o físico primario y el paciente debe ser reevaluado cuidadosamente a intervalos regulares.

Pacientes Pediátricos

La seguridad y efectividad del zolpidem no ha sido establecida en pacientes menores de 18 años de edad. En un estudio de 8 semanas en pacientes (edad 6-17 años) con insomnio asociado a trastorno de déficit atencional/ hiperactividad (TDAH), los trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso fueron los eventos adversos emergentes más frecuentemente observados con el zolpidem versus placebo e incluyeron mareo (23,5% vs. 1,5%), dolor de cabeza (12,5% vs. 9,2%) y alucinaciones (7,4% vs. 0%).

Adultos mayores

Ver Posología y Método de administración

Trastornos psicóticos

Los hipnóticos como el Zolpidem, no están recomendados para el tratamiento primario de trastornos psicóticos.

Amnesia

Los agentes sedantes/ hipnóticos como zolpidem pueden inducir amnesia anterógrada. Esta condición se presenta con mayor frecuencia, varias horas después de haber ingerido el producto y por tanto para reducir el riesgo, los pacientes deben asegurarse de tener un sueño ininterrumpido de 7-8 horas.

Tendencias suicidas y Depresión

Varios estudios epidemiológicos muestran una mayor 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 se ha establecido.

Tal como ocurre con otros medicamentos sedantes/ hipnóticos, el zolpidem debe administrarse con precaución en pacientes con síntomas de depresión. Se pueden presentar tendencias suicidas, por lo que es necesario administrarles la menor cantidad posible de zolpidem para evitar sobredosis intencional por parte del paciente. Una depresión preexistente puede desenmascarse durante el uso de zolpidem. Ya que el insomnio puede ser un síntoma de depresión, el paciente debe ser reevaluado si el insomnio persiste.

Otras reacciones psiquiátricas y “paradójicas”

Se sabe que el uso de agentes sedantes/ hipnóticos como el zolpidem puede generar otras reacciones psiquiátricas y paradójicas como inquietud, insomnio exacerbado, agitación, irritabilidad, agresión, delirio, ira, pesadillas, alucinaciones, comportamiento anormal y otros efectos adversos del comportamiento. Si esto ocurriera, se debe suspender el uso del zolpidem. Estas reacciones son más probables en adultos mayores.

Sonambulismo y comportamientos asociados

El sonambulismo y otros comportamientos asociados 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 estaban completamente despiertos. El uso de alcohol y otros depresores del SNC con Zolpidem, parece aumentar el riesgo de tales comportamientos, así como el uso de dosis que exceden la máxima recomendada. En pacientes que reporten tales comportamientos (por ejemplo, conducir dormido) se debe considerar seriamente la suspensión del zolpidem por los riesgos para el paciente y otras personas.

Deterioro psicomotor

Como medicamentos sedantes e hipnóticos, zolpidem tiene efectos depresores del sistema nervioso central.

El riesgo de deterioro psicomotor, incluyendo la deficiencia en la capacidad de conducir, se incrementa si:

- La administración de zolpidem se hace en menos de 7-8 horas, previa a las actividades que requieren atención mental
- Se excede la dosis recomendada
- Se administra concomitantemente de otros depresores del sistema nervioso central, alcohol u otros medicamentos que incrementan los niveles de zolpidem en la sangre.

Tolerancia

Puede disminuir la eficacia de los agentes sedantes/ hipnóticos como el Zolpidem, por el uso repetido durante algunas semanas.

Dependencia

El uso de agentes sedantes/ hipnóticos como Zolpidem puede llevar al desarrollo de dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento; también es mayor en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos y/o abuso de alcohol o drogas. Estos pacientes deben estar bajo estricta vigilancia al recibir hipnóticos.

Una vez se ha desarrollado dependencia física, la terminación abrupta del tratamiento puede generar síntomas de abstinencia. Estos pueden incluir cefalea o dolor muscular, ansiedad extrema y tensión, inquietud, confusión e irritabilidad. En casos severos, pueden presentarse los siguientes síntomas: alteración de la

realidad, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones o convulsiones epilépticas.

Insomnio de rebote

Durante el retiro del tratamiento hipnótico puede presentarse un síndrome transitorio en el que los síntomas origen del tratamiento con agentes sedantes/hipnóticos pueden recurrir en forma exacerbada. Pueden aparecer otras reacciones incluyendo cambios de humor, ansiedad e inquietud. Es importante que el paciente sea advertido del posible fenómeno de rebote y minimice la ansiedad por los síntomas tras la suspensión del medicamento.

En el caso de los agentes sedantes/hipnóticos de acción corta, el fenómeno de abstinencia se puede manifestar en el intervalo entre dosis.

Lesiones graves

Por sus propiedades farmacológicas, Zolpidem puede provocar somnolencia y disminución del nivel de conciencia, lo que a su vez puede ocasionar caídas y lesiones graves.

Pacientes con síndrome de QT largo

Un estudio electrofisiológico cardíaco in vitro demostró que en condiciones experimentales utilizando células madre pluripotentes y con concentración muy alta zolpidem puede reducir las corrientes de potasio hERG relacionados. La consecuencia potencial en pacientes con síndrome de QT largo congénito es desconocida. Como medida de precaución, la relación beneficio / riesgo del tratamiento con zolpidem en pacientes con síndrome de QT largo congénito conocido debería considerarse cuidadosamente.

Nuevas reacciones adversas:

Se utiliza la escala de frecuencia CIOMS, descrita a continuación:

Muy común $\geq 10\%$; Común ≥ 1 y $<10\%$; Poco común ≥ 0.1 y $<1\%$; Rara ≥ 0.01 y $<0.1\%$; Muy rara $<0.01\%$.

Desconocida: no puede estimarse con los datos disponibles.

Existe evidencia de que los eventos adversos asociados son dosis dependientes, especialmente algunos eventos del SNC. Como se recomendó en la sección Posología y Método de administración, teóricamente se presentan menos eventos si el Zolpidem se administra inmediatamente antes de acostarse o estando en cama. Estos eventos son más frecuentes en adultos mayores.

Los siguientes eventos fueron reportados con los comprimidos de liberación inmediata:

Trastornos del sistema inmunológico

Desconocida: edema angioneurótico.

Trastornos psiquiátricos

Común: alucinación, agitación, pesadillas, depresión

Poco común: estado de confusión, irritabilidad, intranquilidad, agresión, sonambulismo, estado de ánimo eufórico.

Desconocida: Ira, comportamiento anormal,. La mayoría de estos efectos psiquiátricos no deseados están relacionados a reacciones paradójicas.

Trastornos del sistema nervioso

Común: somnolencia, dolor de cabeza, mareo, insomnio exacerbado, trastornos cognitivos tales como amnesia anterógrada (los efectos amnésicos pueden estar asociados con comportamiento inapropiado).

Poco común: Parestesia, temblor, alteración de la atención, trastorno del habla.

Rara: nivel de conciencia deprimido.

Trastornos oculares

Poco común: diplopía, visión borrosa.

Rara: Discapacidad visual.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinos

Muy rara: depresión respiratoria

Trastornos gastrointestinales

Común: diarrea, náusea, vómitos, dolor abdominal.

Trastornos hepato biliarios

Poco común: aumento de las enzimas hepáticas, lesión hepática hepatocelular, colestática o mixta.

Trastornos metabólicos y nutricionales

Poco común: Trastorno del apetito.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco común: exantema, prurito, hiperhidrosis.

Rara: urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Común: dolor de espalda.

Poco común: artralgia, mialgia, espasmos musculares, dolor de cuello, debilidad muscular.

Infecciones e infestaciones

Común: infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto respiratorio inferior.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Común: fatiga.

Rara: alteraciones de la marcha, tolerancia al medicamento, caídas (predominantemente en pacientes adultos mayores y cuando el zolpidem no fue tomado de acuerdo a la recomendación prescrita)

Desconocida: Tolerancia al medicamento

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación de efectos adversos.**
- **Inserto Stilnox 10mg-Zolpidem CCDS V14 LRC 28/Jul/2017. Revisión Noviembre 2017**

Nueva dosificación:

Posología y método de administración

Vía oral

General

El Stilnox actúa rápidamente por lo que se debe administrar inmediatamente antes de acostarse o estando en cama. Stilnox se debe administrar en una sola toma y no repetir dosis la misma noche.

Así como con los demás hipnóticos, no se recomienda el uso prolongado de Zolpidem y el tratamiento no debe exceder las cuatro semanas. En ciertos casos se puede extender el período máximo de tratamiento, si fuera necesario es conveniente reevaluar el estado del paciente.

Comprimidos recubiertos

Zolpidem actúa rápidamente y, por lo tanto, debe tomarse inmediatamente antes de disponerse a dormir, o en la cama, por lo menos 7-8 horas, antes de la hora prevista de despertar, en una sola toma y no se debe readministrar durante la misma noche. Use la menor dosis eficaz para el paciente.

La dosis inicial recomendada de Stilnox® es de 5 mg para las mujeres y 5 ó 10 mg para los hombres y no se deben exceder de 10 mg.

Como con todos los hipnóticos, no se recomienda su uso a largo plazo y el curso del tratamiento no debe exceder de cuatro semanas.

Poblaciones Especiales

Niños

La seguridad y efectividad del zolpidem en pacientes menores de 18 años de edad no ha sido establecida. En consecuencia, el zolpidem no debe ser prescrito en esta población.

Adultos Mayores

Comprimidos de liberación inmediata

Ya que los pacientes adultos mayores o debilitados pueden ser especialmente sensibles a los efectos del zolpidem, en estos sujetos se recomienda una dosis de 5 mg. La dosis total de zolpidem no debe exceder 10 mg en esta población.

Insuficiencia hepática

Comprimidos de liberación inmediata

Toda vez que la depuración y el metabolismo del zolpidem están reducidos en la insuficiencia hepática, iniciar dosis de 5 mg en estos pacientes, con cuidado particular en los pacientes adultos mayores. En los adultos con menos de 65 años), la dosis se puede aumentar hasta 10 mg sólo si la respuesta clínica no es adecuada y el medicamento se tolera bien.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

El zolpidem está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al zolpidem o a cualquiera de los ingredientes inactivos
- Insuficiencia hepática severa

- Insuficiencia respiratoria aguda y/o severa

Advertencias

Zolpidem debe ser usado con precaución en pacientes con síndrome de apnea del sueño y miastenia gravis.

Insuficiencia Respiratoria: toda vez que los hipnóticos pueden deprimir el esfuerzo respiratorio, se debe tener precaución al prescribir zolpidem a pacientes con compromiso de la función respiratoria.

Riesgo del uso concomitante con opioides

El uso concomitante de benzodiacepinas con otros medicamentos sedantes/hipnóticos, incluyendo zolpidem, puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, el uso concomitante de opioides y benzodiacepinas debe ser reservado a pacientes para los cuales las opciones alternas de tratamiento son inadecuadas.

Si se decide prescribir concomitantemente zolpidem con opioides, se debe prescribir la dosis efectiva más baja y con la duración de tratamiento más corta, y hacer seguimiento cercano de signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

Insuficiencia Hepática: Zolpidem no debe ser utilizado en pacientes con disfunción hepática severa porque puede provocar encefalopatía.

Relacionadas con excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Reacciones anafilactoides y anafilácticas graves

Raros casos de angioedema que afectan la lengua, la glotis o la laringe han sido reportados en pacientes después de tomar la primera o alguna de las siguientes dosis de sedantes-hipnóticos, incluyendo zolpidem.

Algunos pacientes han presentado síntomas adicionales, tales como disnea, cierre de la garganta o náuseas y vómitos, lo cual sugiere anafilaxia. Algunos pacientes han requerido tratamiento médico en el servicio de urgencias. Si el angioedema afecta a la garganta, glotis o laringe, puede ocurrir obstrucción de las vías respiratorias y puede ser fatal. Los pacientes

que desarrollen angioedema después del tratamiento con zolpidem, no deben reiniciar nuevamente el medicamento.

Precauciones

Cuando sea posible, debe identificarse la causa del insomnio y tratar los factores subyacentes antes de prescribir un hipnótico. La falla en la remisión del insomnio después de un curso de tratamiento de 7-14 días, puede indicar la presencia de un trastorno psiquiátrico o físico primario y el paciente debe ser reevaluado cuidadosamente a intervalos regulares.

Pacientes Pediátricos

La seguridad y efectividad del zolpidem no ha sido establecida en pacientes menores de 18 años de edad. En un estudio de 8 semanas en pacientes (edad 6-17 años) con insomnio asociado a trastorno de déficit atencional/hiperactividad (TDAH), los trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso fueron los eventos adversos emergentes más frecuentemente observados con el zolpidem versus placebo e incluyeron mareo (23,5% vs. 1,5%), dolor de cabeza (12,5% vs. 9,2%) y alucinaciones (7,4% vs. 0%).

Adultos mayores

Ver Posología y Método de administración

Trastornos psicóticos

Los hipnóticos como el Zolpidem, no están recomendados para el tratamiento primario de trastornos psicóticos.

Amnesia

Los agentes sedantes/hipnóticos como zolpidem pueden inducir amnesia anterógrada. Esta condición se presenta con mayor frecuencia, varias horas después de haber ingerido el producto y por tanto para reducir el riesgo, los pacientes deben asegurarse de tener un sueño ininterrumpido de 7-8 horas.

Tendencias suicidas y Depresión

Varios estudios epidemiológicos muestran una mayor 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 se ha establecido.

Tal como ocurre con otros medicamentos sedantes/hipnóticos, el zolpidem debe administrarse con precaución en pacientes con síntomas de depresión. Se pueden presentar tendencias suicidas, por lo que es necesario

administrarles la menor cantidad posible de zolpidem para evitar sobredosis intencional por parte del paciente. Una depresión preexistente puede desenmascarse durante el uso de zolpidem. Ya que el insomnio puede ser un síntoma de depresión, el paciente debe ser reevaluado si el insomnio persiste.

Otras reacciones psiquiátricas y “paradójicas”

Se sabe que el uso de agentes sedantes/ hipnóticos como el zolpidem puede generar otras reacciones psiquiátricas y paradójicas como inquietud, insomnio exacerbado, agitación, irritabilidad, agresión, delirio, ira, pesadillas, alucinaciones, comportamiento anormal y otros efectos adversos del comportamiento. Si esto ocurriera, se debe suspender el uso del zolpidem. Estas reacciones son más probables en adultos mayores.

Sonambulismo y comportamientos asociados

El sonambulismo y otros comportamientos asociados 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 estaban completamente despiertos. El uso de alcohol y otros depresores del SNC con Zolpidem, parece aumentar el riesgo de tales comportamientos, así como el uso de dosis que exceden la máxima recomendada. En pacientes que reporten tales comportamientos (por ejemplo, conducir dormido) se debe considerar seriamente la suspensión del zolpidem por los riesgos para el paciente y otras personas.

Deterioro psicomotor

Como medicamentos sedantes e hipnóticos, zolpidem tiene efectos depresores del sistema nervioso central.

El riesgo de deterioro psicomotor, incluyendo la deficiencia en la capacidad de conducir, se incrementa si:

- La administración de zolpidem se hace en menos de 7-8 horas, previa a las actividades que requieren atención mental
- Se excede la dosis recomendada
- Se administra concomitantemente de otros depresores del sistema nervioso central, alcohol u otros medicamentos que incrementan los niveles de zolpidem en la sangre.

Tolerancia

Puede disminuir la eficacia de los agentes sedantes/ hipnóticos como el Zolpidem, por el uso repetido durante algunas semanas.

Dependencia

El uso de agentes sedantes/ hipnóticos como Zolpidem puede llevar al desarrollo de dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento; también es mayor en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos y/o abuso de alcohol o drogas. Estos pacientes deben estar bajo estricta vigilancia al recibir hipnóticos.

Una vez se ha desarrollado dependencia física, la terminación abrupta del tratamiento puede generar síntomas de abstinencia. Estos pueden incluir cefalea o dolor muscular, ansiedad extrema y tensión, inquietud, confusión e irritabilidad. En casos severos, pueden presentarse los siguientes síntomas: alteración de la realidad, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones o convulsiones epilépticas.

Insomnio de rebote

Durante el retiro del tratamiento hipnótico puede presentarse un síndrome transitorio en el que los síntomas origen del tratamiento con agentes sedantes/ hipnóticos pueden recurrir en forma exacerbada. Pueden aparecer otras reacciones incluyendo cambios de humor, ansiedad e inquietud. Es importante que el paciente sea advertido del posible fenómeno de rebote y minimice la ansiedad por los síntomas tras la suspensión del medicamento.

En el caso de los agentes sedantes/ hipnóticos de acción corta, el fenómeno de abstinencia se puede manifestar en el intervalo entre dosis.

Lesiones graves

Por sus propiedades farmacológicas, Zolpidem puede provocar somnolencia y disminución del nivel de conciencia, lo que a su vez puede ocasionar caídas y lesiones graves.

Pacientes con síndrome de QT largo

Un estudio electrofisiológico cardíaco in vitro demostró que en condiciones experimentales utilizando células madre pluripotentes y con concentración muy alta zolpidem puede reducir las corrientes de potasio hERG relacionados. La consecuencia potencial en pacientes con síndrome de QT

largo congénito es desconocida. Como medida de precaución, la relación beneficio / riesgo del tratamiento con zolpidem en pacientes con síndrome de QT largo congénito conocido debería considerarse cuidadosamente.

Nuevas reacciones adversas:

Se utiliza la escala de frecuencia CIOMS, descrita a continuación:

Muy común ≥ 10 %; Común ≥ 1 y <10 %; Poco común ≥ 0.1 y < 1 %; Rara ≥ 0.01 y < 0.1 %; Muy rara < 0.01 %.

Desconocida: no puede estimarse con los datos disponibles.

Existe evidencia de que los eventos adversos asociados son dosis dependientes, especialmente algunos eventos del SNC. Como se recomendó en la sección Posología y Método de administración, teóricamente se presentan menos eventos si el Zolpidem se administra inmediatamente antes de acostarse o estando en cama. Estos eventos son más frecuentes en adultos mayores.

Los siguientes eventos fueron reportados con los comprimidos de liberación inmediata:

Trastornos del sistema inmunológico

Desconocida: edema angioneurótico.

Trastornos psiquiátricos

Común: alucinación, agitación, pesadillas, depresión

Poco común: estado de confusión, irritabilidad, intranquilidad, agresión, sonambulismo, estado de ánimo eufórico.

Desconocida: Ira, comportamiento anormal,. La mayoría de estos efectos psiquiátricos no deseados están relacionados a reacciones paradójicas.

Trastornos del sistema nervioso

Común: somnolencia, dolor de cabeza, mareo, insomnio exacerbado, trastornos cognitivos tales como amnesia anterógrada (los efectos amnésicos pueden estar asociados con comportamiento inapropiado).

Poco común: Parestesia, temblor, alteración de la atención, trastorno del habla.

Rara: nivel de conciencia deprimido.

Trastornos oculares

Poco común: diplopía, visión borrosa.
Rara: Discapacidad visual.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinos

Muy rara: depresión respiratoria

Trastornos gastrointestinales

Común: diarrea, náusea, vómitos, dolor abdominal.

Trastornos hepatobiliares

Poco común: aumento de las enzimas hepáticas, lesión hepática hepatocelular, colestática o mixta.

Trastornos metabólicos y nutricionales

Poco común: Trastorno del apetito.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco común: exantema, prurito, hiperhidrosis.

Rara: urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Común: dolor de espalda.

Poco común: artralgia, mialgia, espasmos musculares, dolor de cuello, debilidad muscular.

Infecciones e infestaciones

Común: infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto respiratorio inferior.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Común: fatiga.

Rara: alteraciones de la marcha, tolerancia al medicamento, caídas (predominantemente en pacientes adultos mayores y cuando el zolpidem no fue tomado de acuerdo a la recomendación prescrita)

Desconocida: Tolerancia al medicamento

3.1.9.6 AMOXIL JUNIOR

Expediente : 19973956

Radicado : 2016188278 / 2017183784

Fecha : 15/12/2017

Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada 100mL contiene 14g de Amoxicilina Anhidra

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión Oral

Indicaciones: Se debe usar amoxil/amoxal de acuerdo con las guías locales oficiales de prescripción de antibióticos y datos locales de susceptibilidad.

Amoxil® es un antibiótico de amplio espectro que se indica en el tratamiento de las infecciones de origen bacteriano que se presentan comúnmente, como:

Infecciones de las vías respiratorias superiores, p.ej., infecciones de oídos, nariz y garganta, otitis media.

Infecciones de las vías respiratorias inferiores, p.ej., exacerbaciones agudas de bronquitis crónica, neumonía lobular y bronconeumonía.

Infecciones gastrointestinales, p.ej., fiebre tifoidea y paratifoidea.

Infecciones genitourinarias, p.ej., cistitis, uretritis, pielonefritis, bacteriuria en el embarazo, aborto séptico, septicemia puerperal.

Otras infecciones incluyendo borreliosis (*Borrelia burgdorferi*) (enfermedad de Lyme).

Infecciones cutáneas y de las partes blandas.

Infecciones biliares.

Infecciones en los huesos.

Infecciones pélvicas.

Gonorrea (cepas no productoras de penicilinas).

Septicemia.

Endocarditis.

Meningitis.

Peritonitis.

Abscesos dentales (como complemento del tratamiento quirúrgico).

Erradicación de las cepas de helicobacter pylori en los casos de úlcera péptica (duodenal y gástrica).

Las infecciones como septicemia, endocarditis y meningitis, ocasionadas por microorganismos sensibles, deben tratarse inicialmente con dosis elevadas de terapia administrada vía parenteral y, cuando sea adecuado, en combinación con otro antibiótico.

Profilaxis de endocarditis: la formulación amoxil puede emplearse en la prevención de bacteriemia asociada con intervenciones quirúrgicas, como extracción dental, en pacientes en riesgo de desarrollar endocarditis.

Contraindicaciones: La amoxicilina es una penicilina, por lo que no debe administrarse a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los antibióticos betalactámicos (p.ej., penicilinas, cefalosporinas).

Advertencias y precauciones:

Antes de iniciar la terapia con amoxil®, debe investigarse cuidadosamente lo referente a posibles reacciones previas de hipersensibilidad a penicilinas o cefalosporinas.

Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad graves, y ocasionalmente mortales (anafilactoides), en pacientes bajo terapia con penicilina. Es más probable que estas reacciones se presenten en individuos con antecedentes de hipersensibilidad a los antibióticos betalactámicos. Si ocurre una reacción alérgica, se debe discontinuar la amoxicilina e instituir una alternativa terapéutica apropiada. Las reacciones anafilácticas graves pueden requerir tratamiento inmediato de emergencia con adrenalina. También puede requerirse oxígeno, corticoesteroides intravenosos y manejo de las vías aéreas, incluyendo intubación.

Si se sospecha mononucleosis infecciosa, debe evitarse el uso de amoxicilina, ya que se ha asociado éste trastorno con la ocurrencia de exantemas morbiliformes después de utilizar amoxicilina.

En ocasiones, su uso por periodos prolongados puede dar lugar a una proliferación de microorganismos no sensibles.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antibióticos y puede variar su gravedad desde leve hasta poner en riesgo la vida. Por lo tanto, es

importante considerar su diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea durante o después del uso de antibióticos. Si se presenta diarrea prolongada o significativa o el paciente experimenta calambres abdominales, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y practicarle otros estudios al paciente.

Se debe ajustar la dosificación en aquellos pacientes con insuficiencia renal.

En aquellos pacientes con un gasto urinario reducido, en muy raras ocasiones se ha observado cristaluria, predominantemente cuando se administra terapia parenteral. Durante la administración de dosis elevadas de amoxicilina, se recomienda mantener una ingestión de líquidos y un gasto urinario adecuados, con el propósito de reducir la posibilidad de cristaluria por amoxicilina.

En raras ocasiones se ha reportado una prolongación anormal en el tiempo de protrombina (incremento en inr) en pacientes que reciben amoxil® 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.

Las suspensiones amoxil® contienen benzoato de sodio el cual es un ligero irritante para la piel, ojos, y mucosas. Puede aumentar el riesgo de ictericia en recién nacidos.

Las suspensiones amoxil® pueden contener aspartame el cual es una fuente de fenilalanina y debe usarse con precaución en pacientes con fenilcetonuria.

Las suspensiones amoxil® pueden contener sorbitol. Si su doctor le ha dicho que tienen intolerancia a algunos azúcares, pregunte a su médico antes de tomar este producto.

Embarazo y lactancia:

- embarazo:

No se ha podido establecer el uso seguro de este medicamento durante el embarazo humano mediante estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Se han realizado estudios de reproducción en ratones y ratas, a dosis de hasta 10 veces superiores a la dosis humana; estos estudios no han revelado indicios de deterioro en la fertilidad ni de daño fetal ocasionados por la amoxicilina. Amoxil®

puede emplearse durante el embarazo cuando los beneficios potenciales exceden los riesgos potenciales asociados con el tratamiento.

- lactancia:

Amoxil® puede administrarse durante la lactancia. A excepción del riesgo de sensibilización que se asocia con la excreción de cantidades muy reducidas de amoxicilina en la leche materna, no existen efectos perjudiciales conocidos para el lactante.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017011198 emitido mediante Acta No. 08 de 2017, numeral 3.1.9.6 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Inserto VersiónGDS 28/IPI10
- Información para prescribir VersiónGDS 28/IPI10

Nueva dosificación:

Dosis y administración

Depende de la edad, ruta de administración, peso y función renal del paciente, así como de la severidad de la infección y la sensibilidad del patógeno.

La información de dosificación esta proporcionada como el total de la dosis diaria, la cual es administrada en dosis divididas. El régimen más común es 3 veces por día. El tratamiento debería ser continuado por 48 a 72 horas luego del tiempo en el que se ha obtenido una respuesta clínica. Se recomienda por lo menos que un tratamiento de 10 días sea dado para cualquier infección causada por Streptococcus Beta hemolíticos para prevenir la ocurrencia de fiebre reumática aguda o glomerulonefritis.

La absorción de la amoxicilina no es afectada significativamente con la toma de alimentos.

Aunque la amoxicilina posee las características de baja toxicidad del grupo de los antibióticos penicínicos, una evaluación periódica del funcionamiento de los órganos, incluyendo, funciones renales, hepáticas y hematopoyéticas es recomendado durante la terapia prolongada.

Poblaciones

- Adultos y niños de más de 40 kg

En total la dosis diaria es de 750 mg a 3 g administrados en dosis divididas.

La dosis oral máxima recomendada es e 6g/día en dosis divididas.

Enfermedad de lime: 4g/día en eritema crónico migratorio aislado, y 6g/día en el caso de manifestaciones generalizadas, ambos por un mínimo de 12 días.

Erradicación de H. Pylori: 750 mg a 1 g dos veces al día en combinación con un inhibidor de la bomba de protones (por ejemplo omeprazol, lanzoprazol) y otro antibiótico (por ejemplo claritromicina, metronidazol) por 7 días.

- Niños de menos de 40 Kg:
20 a 50mg/kg/día en dosis divididas.

La dosis máxima recomendada: 150 mg/kg/día en dosis divididas.

- Enfermedad de lime: 25 a 50 mg/kg/día en eritema crónico migratorio aislado y 100 mg/kg/día en caso de manifestaciones generalizadas, ambos por un mínimo de 12 días.

- Otitis aguda media: 750 mg dos veces al día por 2 días puede ser usado como una forma alternativa de tratamiento.

Ancianos

No se requieren ajustes para ancianos a menos que haya evidencia de enfermedad renal severa (Ver sección Enfermedad renal).

- Pacientes con insuficiencia renal:

Los pacientes que padecen insuficiencia renal experimentarán una demora en la excreción del antibiótico y, dependiendo del grado de disfunción, es posible que se requiera reducir la dosificación total diaria, de acuerdo con el siguiente esquema:

GFR (ml/min)	Adultos y niños	Niños de menos
Mayor a 30	No se requiere ajuste	No se requiere ajuste

10 a 30	Máximo de 500 mg dos veces al día	15 mg/kg dado dos veces al día (máximo de 500 mg/ dos veces al día)
Menos de 10	Máximo de 500 mg/día	15 mg/kg dado como una dosis diaria sencilla (máximo de 500 mg)

En la mayoría de los casos, se prefiere la terapia parenteral.

Pacientes que reciben diálisis peritoneal:

Máximo 500 mg/día de amoxicilina. La misma dosificación empleada en los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina menor que 10 mL/min). La amoxicilina no se elimina mediante diálisis peritoneal.

Pacientes que reciben hemodiálisis:

La misma dosificación empleada en los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina menor que 10 mL/min).

La amoxicilina se elimina de la circulación mediante hemodiálisis. Por tanto, es posible administrar 1 dosis adicional (500 mg en adultos ó 15 mg/kg en niños con pesos corporales inferiores a 40 kg) durante la diálisis y al final de cada diálisis.

Profilaxis de endocarditis: véase la siguiente tabla.

Profilaxis de endocarditis:

Se deben tener en consideración las guías oficiales y/o formularios hospitalarios y dentales.

Condición	Adultos y niños de más de 40 kg	Niños de menos de 40 kg

Intervenciones dentales: En pacientes con el riesgo más alto de endocarditis infecciosa que requieren manipulación gingival o región periapical de los dientes, o con perforación de la mucosa oral.	Pacientes que no reciben anestesia general.	2 g en dosis única oral de 30 a 60 minutos antes del procedimiento.	50 mg/kg en dosis única oral de 30 a 60 minutos antes del procedimiento.
---	---	---	--

Condición		Adultos y niños de más de 40 kg	Niños de menos de 40 kg
Intervenciones dentales: En pacientes con el riesgo más alto de endocarditis infecciosa que requieren manipulación gingival o región periapical de los dientes, o con perforación de la mucosa oral.	Pacientes que reciben anestesia general: los antibióticos orales no son apropiados.	2 g en dosis IV única de 30 a 60 minutos antes del procedimiento.	50 mg/kg en dosis IV única de 30 a 60 minutos antes del procedimiento.

La terapia parenteral se indica cuando la administración oral es inadecuada o no puede practicarse y, particularmente, en el tratamiento urgente de infecciones severas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 08 de 2017 SEMPB, numeral 3.1.9.6., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de dosificación solicitada puesto que el interesado no allega estudios para el esquema posológico propuesto, puesto que lo anexado es insuficiente y corresponde al resumen de estudios clínicos en otitis media en pediatría, ninguno de los cuales se ajusta al esquema propuesto por los interesados.

3.1.9.7. 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, aun 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.

3.1.14. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

3.1.14.1. STRIBILD®

Expediente : 20061503
Radicado : 2017043956 / 2017183302
Fecha : 14/12/2017
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 150mg de Elvitegravir + 150mg de Cobicistat Sobre Dioxido de Silicio Equivalente a Cobicistat + 300mg de Tenofovir Disoproxil Fumarato + 200mg de Emtricitabina.

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Stribild® está indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por el vih-1 en pacientes adultos que no tienen antecedentes de haber recibido tratamiento antirretroviral, o para reemplazar el régimen antirretroviral actual en aquellos pacientes con supresión virológica (arn del vih-1 <50 copias/ml) que hayan estado bajo un régimen antirretroviral estable durante al menos 6 meses sin antecedentes de fracaso terapéutico ni sustituciones conocidas asociadas con la resistencia a los componentes individuales de stribild.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad A Cualquiera De Los Componentes De La Fórmula. Está Contraindicada La Coadministración De Stribild Con Fármacos Cuyo Aclaramiento Es Altamente Dependiente De La Cyp3a Y Cuyas Concentraciones Plasmáticas Elevadas Están Asociadas Con Eventos Graves Y/O Potencialmente Mortales; Y Otros Fármacos Contraindicados Que Pueden Reducir La Eficacia De Stribild Y Provocar Una Posible Resistencia. Precauciones Y Advertencias:

- Acidosis Láctica/Hepatomegalia Grave Con Esteatosis
- Pacientes Coinfectados Por El Vih-1 Y El Vhb
- Nueva Aparición O Empeoramiento De La Disfunción Renal
- Evitar El Uso Con Otros Productos Antirretrovirales

- Riesgo De Reacciones Adversas O Pérdida De La Respuesta Viroológica Debido A Interacciones Medicamentosas
- Efectos Óseos Del Tenofovir Df: Disminución De La Densidad Mineral Ósea; Y Defectos De Mineralización
- Redistribución De La Grasa
- Síndrome De Reconstitución Inmunitaria
- Contenido De Lactosa

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos Y productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017011584 emitido mediante Acta No. 14 de 2017, numeral 3.3.22 con el fin de continuar con el proceso de aprobación d elos siguientes puntos para el producto de la referencia:

Modificación de indicaciones.

Modificación de precauciones y advertencias.

Reacciones adversas.

Interacciones.

Inserto versión CO/CR/VE-DEC16-US-SEP16 Núm. de revisión: 2 Fecha de la revisión: 1-Dic-2016

Información para prescribir versión CO/CR/VE-DEC16-US-SEP16 Núm. de revisión: 2 Fecha de la revisión: 1-Dic-2016

Nuevas indicaciones:

Stribild® está indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH 1 en pacientes adultos que no tienen antecedentes de haber recibido tratamiento antirretroviral o para reemplazar el régimen antirretroviral actual en aquellos pacientes con supresión virológica (ARN del VIH 1 inferior a 50 copias/mL) que hayan estado bajo un régimen antirretroviral estable durante al menos 6 meses sin antecedentes de fracaso terapéutico ni sustituciones conocidas asociadas con la resistencia a los componentes individuales de Stribild

Nuevas precauciones y advertencias:

- Pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal
- Evitar el uso con otros productos antirretrovirales
- Riesgo de reacciones adversas o pérdida de la respuesta virológica debido a interacciones medicamentosas
- Efectos óseos del tenofovir DF: Disminución de la densidad mineral ósea; y Defectos de mineralización

- Síndrome de reconstitución inmune
- Contenido de lactosa

Nuevas reacciones adversas:

- Exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal
- Efectos óseos del Tenofovir DF
- Síndrome de reconstitución inmunitaria

Nuevas interacciones:

Interacciones medicamentosas

Otros medicamentos antirretrovirales

Stribild es un régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH 1; por lo tanto, Stribild no debe administrarse con otros medicamentos antirretrovirales que tratan la infección por el VIH 1. No se proporciona información completa acerca de las posibles interacciones medicamentosas con otros medicamentos antirretrovirales.

Posibilidad de que Stribild afecte a otros fármacos

El cobicistat, un componente de STRIBILD, es un inhibidor de la CYP3A y la CYP2D6, y un inhibidor de los siguientes transportadores: glicoproteína P (gp P), BCRP, OATP1B1 y OATP1B3. Por lo tanto, la coadministración de STRIBILD con fármacos que son metabolizados principalmente por la CYP3A o la CYP2D6, o que son sustratos de gp P, BCRP, OATP1B1 u OATP1B3, puede ocasionar un aumento en las concentraciones plasmáticas de tales fármacos. El elvitegravir es un inductor de poca potencia de la CYP2C9 y puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los sustratos de la CYP2C9.

Posibilidad de que otros fármacos afecten a uno o más componentes de STRIBILD

El elvitegravir y el cobicistat (componentes de STRIBILD) son metabolizados por la CYP3A. El cobicistat también es metabolizado, en menor medida, por la CYP2D6. Se prevé que los fármacos que inducen la actividad de la CYP3A aumenten la depuración del elvitegravir y del cobicistat, generando una disminución en la concentración plasmática de cobicistat y elvitegravir, lo que podría causar una pérdida del efecto terapéutico de STRIBILD y provocar el desarrollo de resistencia (tabla 6).

La coadministración de STRIBILD con otros fármacos que inhiben la CYP3A puede disminuir el aclaramiento y aumentar la concentración plasmática de cobicistat (tabla 6).

Fármacos que afectan la función renal

Dado que la emtricitabina y el tenofovir (componentes de STRIBILD) se excretan principalmente por los riñones mediante de una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, la coadministración de STRIBILD con fármacos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina, tenofovir y otros fármacos que se eliminan por vía renal, lo cual puede incrementar el riesgo de reacciones adversas. Los ejemplos de fármacos que se eliminan por secreción tubular activa incluyen, entre otros, aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos (por ejemplo, gentamicina), y dosis altas de AINE o múltiples AINE.

Interacciones establecidas y otras interacciones posiblemente significativas

La tabla 6 presenta un listado de las interacciones medicamentosas establecidas o posiblemente significativas desde el punto de vista clínico. Las interacciones medicamentosas descritas se basan en estudios realizados con STRIBILD o los componentes de STRIBILD (elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir DF) como fármacos individuales y/o en combinación, o son interacciones medicamentosas que se prevé que pueden producirse con el uso de STRIBILD. La tabla incluye las interacciones posiblemente significativas, pero no es exhaustiva.

Fármacos sin interacciones clínicamente significativas con STRIBILD

En función de los estudios de interacciones medicamentosas realizados con los componentes de STRIBILD, no se observaron interacciones medicamentosas clínicamente significativas ni se prevé que se produzcan cuando STRIBILD se combina con los siguientes fármacos: entecavir, famciclovir, antagonistas de los receptores H2, metadona, inhibidores de la bomba de protones y ribavirina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 14 de 2017 SEMPB, numeral 3.3.22., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que se debe mantener en precauciones y advertencias: acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis por tanto se recomiendan aprobar los siguientes puntos únicamente así:

Nuevas indicaciones:

Stribild® está indicado como régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH 1 en pacientes adultos que no tienen antecedentes de haber recibido tratamiento antirretroviral o para reemplazar el régimen antirretroviral actual en aquellos pacientes con supresión virológica (ARN del VIH 1 inferior a 50 copias/mL) que hayan estado bajo un régimen antirretroviral estable durante al menos 6 meses sin antecedentes de fracaso terapéutico ni sustituciones conocidas asociadas con la resistencia a los componentes individuales de Stribild

Nuevas precauciones y advertencias:

- Pacientes coinfectados por el VIH-1 y el VHB
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal
- Evitar el uso con otros productos antirretrovirales
- Riesgo de reacciones adversas o pérdida de la respuesta virológica debido a interacciones medicamentosas
- Efectos óseos del tenofovir DF: Disminución de la densidad mineral ósea; y Defectos de mineralización
- Síndrome de reconstitución inmune
- Contenido de lactosa
- Este medicamento se ha asociado al riesgo de acidosis láctica o a hepatomegalia grave con esteatosis

Nuevas reacciones adversas:

- Exacerbaciones agudas graves de la hepatitis B
- Nueva aparición o empeoramiento de la disfunción renal
- Efectos óseos del Tenofovir DF
- Síndrome de reconstitución inmunitaria

Nuevas interacciones:

Interacciones medicamentosas

Otros medicamentos antirretrovirales

Stribild es un régimen completo para el tratamiento de la infección por el VIH 1; por lo tanto, Stribild no debe administrarse con otros medicamentos antirretrovirales que tratan la infección por el VIH 1. No se proporciona información completa acerca de las posibles interacciones medicamentosas con otros medicamentos antirretrovirales.

Posibilidad de que Stribild afecte a otros fármacos

El cobicistat, un componente de STRIBILD, es un inhibidor de la CYP3A y la CYP2D6, y un inhibidor de los siguientes transportadores: glicoproteína P (gp P), BCRP, OATP1B1 y OATP1B3. Por lo tanto, la coadministración de STRIBILD con fármacos que son metabolizados principalmente por la CYP3A o la CYP2D6, o que son sustratos de gp P, BCRP, OATP1B1 u OATP1B3, puede ocasionar un aumento en las concentraciones plasmáticas de tales fármacos. El elvitegravir es un inductor de poca potencia de la CYP2C9 y puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los sustratos de la CYP2C9.

Posibilidad de que otros fármacos afecten a uno o más componentes de STRIBILD

El elvitegravir y el cobicistat (componentes de STRIBILD) son metabolizados por la CYP3A. El cobicistat también es metabolizado, en menor medida, por la CYP2D6.

Se prevé que los fármacos que inducen la actividad de la CYP3A aumenten la depuración del elvitegravir y del cobicistat, generando una disminución en la concentración plasmática de cobicistat y elvitegravir, lo que podría causar una pérdida del efecto terapéutico de STRIBILD y provocar el desarrollo de resistencia (tabla 6).

La coadministración de STRIBILD con otros fármacos que inhiben la CYP3A puede disminuir el aclaramiento y aumentar la concentración plasmática de cobicistat (tabla 6).

Fármacos que afectan la función renal

Dado que la emtricitabina y el tenofovir (componentes de STRIBILD) se excretan principalmente por los riñones mediante de una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa, la coadministración de STRIBILD con fármacos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa puede aumentar las concentraciones de emtricitabina, tenofovir y otros fármacos que se eliminan por vía renal, lo cual puede incrementar el riesgo de reacciones adversas. Los ejemplos de fármacos que se eliminan por secreción tubular activa incluyen, entre otros, aciclovir, cidofovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, aminoglucósidos (por ejemplo, gentamicina), y dosis altas de AINE o múltiples AINE.

Interacciones establecidas y otras interacciones posiblemente significativas

La tabla 6 presenta un listado de las interacciones medicamentosas establecidas o posiblemente significativas desde el punto de vista clínico. Las interacciones medicamentosas descritas se basan en estudios realizados con STRIBILD o los componentes de STRIBILD (elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tenofovir DF) como fármacos individuales y/o en combinación, o son interacciones medicamentosas que se prevé que pueden producirse con el uso de STRIBILD. La tabla incluye las interacciones posiblemente significativas, pero no es exhaustiva.

Fármacos sin interacciones clínicamente significativas con STRIBILD

En función de los estudios de interacciones medicamentosas realizados con los componentes de STRIBILD, no se observaron interacciones medicamentosas clínicamente significativas ni se prevé que se produzcan cuando STRIBILD se combina con los siguientes fármacos: entecavir, famciclovir, antagonistas de los receptores H2, metadona, inhibidores de la bomba de protones y ribavirina.

La Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir puesto que no incluye en precauciones y advertencias acidosis láctica/hepatomegalia grave con esteatosis.

3.1.14.2. COMBIVIR TABLETAS

Expediente : 224991
Radicado : 2017022430 / 2017181809
Fecha : 13/12/2017
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 150mg de Lamivudina y 300mg de Zidovudina

Forma Farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

La formulación Combivir se indica en el tratamiento de la infección ocasionada por el VIH.

Contraindicaciones:

El uso de combivir® se contraindica en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a la lamivudina, zidovudina o a cualquiera de los ingredientes de la preparación. La zidovudina se contraindica en los pacientes con recuentos de neutrófilos anormalmente bajos (inferiores a $0.75 \times 10^9/l$) o niveles de hemoglobina anormalmente bajos (menores de 7.5 g/dl ó 4.65 mmol/l). Por tanto, se contraindica el uso de combivir® en estos pacientes.

Advertencias y precauciones

En esta sección se incluyen las advertencias y precauciones especiales concernientes tanto a la lamivudina como a la zidovudina. No existen advertencias o precauciones adicionales que sean pertinentes a la combinación combivir.

En los casos en que se requiera realizar ajustes en la dosificación, es recomendable administrar preparaciones separadas de lamivudina y zidovudina. En dichos casos, el médico deberá consultar la información individual sobre prescripción de estos medicamentos.

Se debe advertir a los pacientes que no deben emplear concomitantemente medicamentos autoadministrados.

Se debe advertir a los pacientes que aún no se demuestra que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo combivir, evite el riesgo de transmitir el VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

Existe la posibilidad de que los pacientes tratados con combivir, o con cualquier otra terapia antirretrovírica, sigan desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. Por tanto, los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección ocasionada por el VIH.

Efectos adversos hematológicos

Se puede esperar que los pacientes que reciben tratamiento con zidovudina presenten anemia, neutropenia y leucopenia (de ordinario secundaria a la neutropenia). Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia cuando se administran dosis superiores de zidovudina (1200-1500 mg/día), en pacientes con enfermedad por vih en etapa avanzada y en aquellos que exhiben una reserva medular deficiente antes del tratamiento. Por tanto, se deben vigilar

cuidadosamente los parámetros hematológicos en los pacientes que reciben tratamiento con combivir.

Generalmente, no se observan estos efectos hematológicos antes de transcurrir de cuatro a seis semanas de terapia. Por lo general, en aquellos pacientes que presentan enfermedad sintomática por VIH en etapa avanzada, es recomendable realizar análisis de sangre cuando menos cada 2 semanas, durante los primeros 3 meses de terapia, y cuando menos una vez al mes en lo sucesivo. En los pacientes que padecen enfermedad por VIH en etapa temprana, casi no se presentan efectos adversos hematológicos. Dependiendo del estado general del paciente, los análisis de sangre pueden realizarse con menor frecuencia, por ejemplo cada mes o cada tres meses.

es posible que se requiera realizar un ajuste adicional en la dosificación de zidovudina, en caso de que se presente una mielodepresión o anemia severa durante el tratamiento con combivir, o en aquellos pacientes con un deterioro medular preexistente, como por ejemplo, niveles de hemoglobina inferiores a 9 g/dl (5.59 mmol/l) o recuentos de neutrófilos inferiores a $1.0 \times 10^9/l$. como no es posible realizar ajustes en la dosificación de combivir, deberán emplearse preparaciones separadas de zidovudina y lamivudina.

Pancreatitis

En raras ocasiones se han observado casos de pancreatitis en algunos pacientes tratados con lamivudina y zidovudina. Sin embargo, no es claro si estos casos se debieron al tratamiento medicamentoso, o a la enfermedad por VIH ya existente. Se debe considerar la posibilidad de ocurrencia de pancreatitis cada vez que un paciente desarrolle dolor abdominal, náuseas, vómito o se le detecten marcadores bioquímicos elevados. Se debe suspender la administración de combivir hasta descartar un diagnóstico de pancreatitis.

Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis

Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo lamivudina y zidovudina. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

Las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe tener precaución al administrar combivir particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. Se debe suspender el tratamiento con combivir en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

lipoatrofia

El tratamiento con zidovudina se ha asociado con pérdida de grasa subcutánea. La incidencia y gravedad de la lipoatrofia están relacionadas con la exposición acumulativa. Esta pérdida de grasa es más evidente en la cara, extremidades y nalgas, y sólo puede ser parcialmente reversible y la mejoría puede tomar varios meses cambiando a un régimen libre de zidovudina. Los pacientes debe ser regularmente evaluados para signos de lipoatrofia durante la terapia con combivir y otros productos conteniendo zidovudina (retrovir y trizivir), y si es factible se debería cambiar la terapia a un régimen alternativo si se sospecha el desarrollo de lipoatrofia.

Lípidos séricos y glucosa en sangre

Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo a la clínica.

Síndrome de reconstitución inmunológica

En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (tar), puede ocurrir una reacción inflamatoria, a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la tar. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de pneumocystis jiroveci (p. carinii). Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento. También se ha reportado la ocurrencia de trastornos autoinmunes (tales como enfermedad de graves, polimiositis y síndrome de guillain-barre) al presentarse la reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo para su

aparición es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede haber una presentación atípica.

Pacientes coinfectados por el virus de hepatitis b

Las pruebas clínicas, así como el uso comercial de la lamivudina, han mostrado que algunos pacientes que padecen enfermedad crónica ocasionada por el virus de hepatitis b (vhb) pueden experimentar indicios clínicos, o de laboratorio, de hepatitis recurrente a la suspensión de la terapia con lamivudina, lo cual podría tener consecuencias más severas en aquellos pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se suspende la administración de combivir en los pacientes coinfectados con el virus de hepatitis b, debe considerarse una vigilancia periódica tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del vhb.

Pacientes coinfectados por el virus de hepatitis c:

Al administrar zidovudina como parte del régimen utilizado en el tratamiento del VIH, se han notificado casos de exacerbación de anemia ocasionada por la administración de ribavirina. Sin embargo, aún no se ha dilucidado el mecanismo exacto.

Por tanto, no se recomienda administrar ribavirina y zidovudina de manera concomitante y, si esto ya se encuentra establecido, se debe contemplar un reemplazo de la zidovudina en un régimen terapéutico antirretrovírico de combinación (art por sus siglas en inglés), ya establecido. Esto es particularmente importante en pacientes con antecedentes conocidos de anemia inducida por la administración de zidovudina.

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

- Modificación en Contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de Interacciones
- Aprobación de Inserto Versión GDS20/IPI08 de fecha 10 de Noviembre de 2016
- Información Para Prescribir Versión GDS20/IPI08 de fecha 10 de Noviembre de 2016

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias: Advertencias y Precauciones

En esta sección se incluyen las advertencias y precauciones especiales concernientes tanto a la lamivudina como a la zidovudina. No existen advertencias o precauciones adicionales que sean pertinentes a la combinación combivir.

En los casos en que se requiera realizar ajustes en la dosificación, es recomendable administrar preparaciones separadas de lamivudina y zidovudina. En dichos casos, el médico deberá consultar la información individual sobre prescripción de estos medicamentos.

Se debe advertir a los pacientes que no deben emplear concomitantemente medicamentos autoadministrados.

Se debe advertir a los pacientes que aún no se demuestra que la terapia antirretrovírica actual, incluyendo Combivir, evite el riesgo de transmitir el VIH a otras personas a través del contacto sexual o por contaminación sanguínea. Se deben seguir tomando precauciones adecuadas.

Existe la posibilidad de que los pacientes tratados con Combivir, o con cualquier otra terapia antirretrovírica, sigan desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección ocasionada por el VIH. Por tanto, los pacientes deben permanecer bajo estrecha observación clínica por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección ocasionada por el VIH.

Efectos adversos hematológicos

Se puede esperar que los pacientes que reciben tratamiento con zidovudina presenten anemia, neutropenia y leucopenia (de ordinario secundaria a la neutropenia). Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia cuando se administran dosis superiores de zidovudina (1200-1500 mg/día), en pacientes con enfermedad por VIH en etapa avanzada y en aquellos que exhiben una reserva medular deficiente antes del tratamiento. Por tanto, se deben vigilar cuidadosamente los parámetros hematológicos (véase Contraindicaciones) en los pacientes que reciben tratamiento con Combivir.

Generalmente, no se observan estos efectos hematológicos antes de transcurrir de cuatro a seis semanas de terapia. Por lo general, en aquellos pacientes que presentan enfermedad sintomática por VIH en etapa avanzada, es recomendable realizar análisis de sangre cuando menos cada 2 semanas, durante los primeros 3 meses de terapia, y cuando menos una vez al mes en lo sucesivo. En los pacientes que padecen enfermedad por VIH en etapa temprana, casi no se presentan efectos adversos hematológicos. Dependiendo del estado general del

paciente, los análisis de sangre pueden realizarse con menor frecuencia, por ejemplo cada mes o cada tres meses.

Es posible que se requiera realizar un ajuste adicional en la dosificación de zidovudina, en caso de que se presente una mielodepresión o anemia severa durante el tratamiento con Combivir, o en aquellos pacientes con un deterioro medular preexistente, como por ejemplo, niveles de hemoglobina inferiores a 9 g/dl (5.59 mmol/l) o recuentos de neutrófilos inferiores a $1.0 \times 10^9/l$. Como no es posible realizar ajustes en la dosificación de Combivir, deberán emplearse preparaciones separadas de zidovudina y lamivudina.

Pancreatitis

En raras ocasiones se han observado casos de pancreatitis en algunos pacientes tratados con lamivudina y zidovudina. Sin embargo, no es claro si estos casos se debieron al tratamiento medicamentoso, o a la enfermedad por VIH ya existente. Se debe considerar la posibilidad de ocurrencia de pancreatitis cada vez que un paciente desarrolle dolor abdominal, náuseas, vómito o se le detecten marcadores bioquímicos elevados. Se debe suspender la administración de Combivir hasta descartar un diagnóstico de pancreatitis.

Acidosis láctica/hepatomegalia severa con esteatosis

Se han comunicado casos de acidosis láctica y hepatomegalia severa con esteatosis, con inclusión de casos mortales, al usar análogos de nucleósido antirretrovíricos, ya sea solos o en combinación, incluyendo lamivudina y zidovudina. La mayoría de estos casos ha tenido lugar en mujeres.

Las manifestaciones clínicas que pueden indicar el desarrollo de acidosis láctica incluyen debilidad generalizada, anorexia y pérdida de peso súbita e inexplicable, así como síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios (disnea y taquipnea).

Se debe tener precaución al administrar Combivir particularmente a los que se sabe exhiben factores de riesgo de padecer enfermedades hepáticas. Se debe suspender el tratamiento con Combivir en cualquier paciente que desarrolle hallazgos clínicos o de laboratorio que sugieran la presencia de acidosis láctica con o sin hepatitis (que pueden incluir hepatomegalia y esteatosis, aún en ausencia de elevaciones muy notables en los niveles de aminotransferasas).

Lipoatrofia

El tratamiento con zidovudina se ha asociado con pérdida de grasa subcutánea. La incidencia y gravedad de la lipoatrofia están relacionadas con la exposición

acumulativa. Esta pérdida de grasa es más evidente en la cara, extremidades y nalgas, y sólo puede ser parcialmente reversible y la mejoría puede tomar varios meses cambiando a un régimen libre de zidovudina. Los pacientes debe ser regularmente evaluados para signos de lipoatrofia durante la terapia con Combivir y otros productos conteniendo zidovudina (Retrovir y Trizivir), y si es factible se debería cambiar la terapia a un régimen alternativo si se sospecha el desarrollo de lipoatrofia.

Lípidos séricos y glucosa en sangre

Los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre pueden aumentar durante la terapia antirretroviral. El control de la enfermedad y los cambios en el estilo de vida también pueden ser factores contribuyentes. Se debe tener en consideración la medición de los niveles de lípidos séricos y glucosa en sangre. Las alteraciones de lípidos deben ser manejadas apropiadamente de acuerdo a la clínica.

Síndrome de Reconstitución Inmunológica

En aquellos pacientes infectados por el VIH, que presentan una deficiencia inmunitaria de grado severo al momento de iniciar la terapia antirretrovírica (TAR), puede ocurrir una reacción inflamatoria, a las infecciones oportunistas asintomáticas o residuales, que ocasionen serios trastornos clínicos o un agravamiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se observan dentro de las primeras semanas o meses posteriores a la iniciación de la TAR. Ejemplos importantes son la retinitis citomegalovírica, infecciones micobacterianas generalizadas o focales, o ambas, así como neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jiroveci* (a menudo referido como NPC). Se debe evaluar, sin demora alguna, cualquier síntoma inflamatorio que se presente y, cuando sea necesario, iniciar un tratamiento. También se ha reportado la ocurrencia de trastornos autoinmunes (tales como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) al presentarse la reconstitución inmunológica, sin embargo, el tiempo para su aparición es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede haber una presentación atípica.

Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis B

Las pruebas clínicas, así como el uso comercial de la lamivudina, han mostrado que algunos pacientes que padecen enfermedad crónica ocasionada por el virus de hepatitis B (VHB) pueden experimentar indicios clínicos, o de laboratorio, de hepatitis recurrente a la suspensión de la terapia con lamivudina, lo cual podría tener consecuencias más severas en aquellos pacientes con enfermedad hepática descompensada. Si se suspende la administración de Combivir en los pacientes

coinfectados con el virus de hepatitis B, debe considerarse una vigilancia periódica tanto de las pruebas de función hepática como de los marcadores de replicación del VHB.

Pacientes coinfectados por el virus de Hepatitis C:

Al administrar zidovudina como parte del régimen utilizado en el tratamiento del VIH, se han notificado casos de exacerbación de anemia ocasionada por la administración de ribavirina. Sin embargo, aún no se ha dilucidado el mecanismo exacto.

Por tanto, no se recomienda administrar ribavirina y zidovudina de manera concomitante y, si esto ya se encuentra establecido, se debe contemplar un reemplazo de la zidovudina en un régimen terapéutico antirretrovírico de combinación (ART por sus siglas en inglés), ya establecido. Esto es particularmente importante en pacientes con antecedentes conocidos de anemia inducida por la administración de zidovudina.

Nuevas Interacciones:

Interacciones

Como la formulación Combivir contiene lamivudina y zidovudina, existe la posibilidad de que cualesquier interacciones identificadas individualmente con estos agentes tengan lugar al administrar Combivir. Las interacciones que se listan a continuación no deben considerarse exhaustivas, pero son representativas de las clases de medicamentos con los cuales debe tenerse precaución.

Efecto de Lamivudina sobre la Farmacocinética de Otros Agentes:

In vitro, lamivudina no demostró o lo hizo débilmente inhibición de los transportadores de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1 por sus siglas en inglés), OATP1B3, proteína resistente del cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés) o P-glicoproteína (Pgp), proteína de extrusión multifármaco y toxina 1 (MATE1 por sus siglas en inglés), MATE2-K o transportador de cationes orgánicos 3 (OCT3 por sus siglas en inglés). Lamivudina por lo tanto, no se espera que afecte las concentraciones plasmáticas de los fármacos que son sustratos de estos transportadores.

Lamivudina es un inhibidor de OCT1 y OCT2 in vitro con valores IC50 de 17 y 33 uM, respectivamente, sin embargo lamivudina tiene bajo potencial para afectar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de OCT1 y OCT2 a exposiciones terapéuticas del fármaco (hasta 300 mg).

Efecto de Otros Agentes sobre la Farmacocinética de Lamivudina

Lamivudina es sustrato de MATE1, MATE2-K y OCT2 in vitro. Trimetoprim (un inhibidor de estos transportadores) ha demostrado que aumenta las concentraciones plasmáticas de lamivudina, sin embargo, esta interacción no se considera clínicamente significativa ya que no se necesita ajuste de lamivudina.

Lamivudina es un sustrato del transportador de captación hepática OCT1. Debido a que la eliminación hepática juega un papel menor en la depuración de lamivudina, las interacciones farmacológicas debidas a la inhibición de OCT1 son improbables que tengan significancia clínica.

Lamivudina es un sustrato de Pgp y BCRP, sin embargo, debido a su alta biodisponibilidad es improbable que estos transportadores jueguen un papel significativo en la absorción de lamivudina. Por lo tanto, la co-administración de fármacos que son inhibidores de estos transportadores de salida es improbable que afecten la disponibilidad y eliminación de lamivudina.

Interacciones pertinentes a la lamivudina:

La probabilidad de que se presenten interacciones metabólicas con la lamivudina es baja, ya que tanto la fijación a proteínas plasmáticas como el metabolismo son limitados y, además, casi toda la lamivudina se elimina por la vía renal en forma inalterada.

La lamivudina se elimina principalmente por secreción catiónica orgánica activa. Se debe considerar la posibilidad de que se presenten interacciones con otros medicamentos administrados concurrentemente, en particular cuando su principal ruta de eliminación sea la secreción renal activa por medio del sistema de transporte catiónico orgánico, p.ej., el trimetoprim. Otras sustancias activas (p.ej., ranitidina y cimetidina) sólo se eliminan parcialmente a través de este mecanismo, demostrándose que no interactúan con la lamivudina.

No es probable que las sustancias activas que se excretan principalmente por la vía aniónica orgánica activa, o por filtración glomerular, produzcan interacciones clínicamente significativas con la lamivudina.

Sorbitol: La administración concomitante de solución de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) con una dosis única de 300 mg de lamivudina en solución oral resultó en disminuciones dosis-dependientes del 14%, 32% y 36% en la exposición a lamivudina (AUC_{∞}) y 28%, 52% y 55% en la C_{max} de lamivudina en adultos. Cuando sea posible, evite la coadministración crónica de los medicamentos que

contienen sorbitol con Combivir. Considere un monitoreo más frecuente de la carga viral del VIH-1 cuando la coadministración crónica no pueda evitarse.

Trimetoprim: La administración de 160 mg/800 mg de trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol) provoca un aumento del 40% en la exposición a la lamivudina, debido al componente trimetoprim. Sin embargo, a menos que el paciente padezca insuficiencia renal, no es necesario realizar ajustes en la dosificación de lamivudina. La lamivudina no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética del trimetoprim o del sulfametoxazol. No se ha estudiado el efecto resultante de la coadministración de lamivudina, con dosis elevadas de cotrimoxazol, para el tratamiento de toxoplasmosis y neumonía ocasionada por cepas de *Pneumocystis jiroveci*.

Emtricitabina: La lamivudina puede inhibir la fosforilación intracelular de emtricitabina cuando se usan concomitantemente los dos medicamentos. Adicionalmente, el mecanismo de resistencia viral para ambos, lamivudina y emtricitabina, es mediado vía mutación del mismo gene viral de la transcriptasa reversa (M184V) y por lo tanto puede limitarse la eficacia terapéutica de esta terapia medicamentosa combinada. No se recomienda el uso combinado de lamivudina en combinación con emtricitabina o combinaciones fijas conteniendo emtricitabina.

Interacciones pertinentes a la zidovudina:

La zidovudina se elimina principalmente mediante conjugación hepática, convirtiéndose en un metabolito glucurónido inactivo. Las sustancias activas que se eliminan principalmente mediante metabolismo hepático, especialmente por glucuronidación, pueden poseer el potencial de inhibir el metabolismo de la zidovudina.

Atovacuona: la zidovudina no parece afectar el perfil farmacocinético de la atovacuona. Sin embargo, la información farmacocinética ha demostrado que la atovacuona aparentemente disminuye la velocidad de metabolización de la zidovudina a su metabolito glucurónido (el ABC en estado estacionario de la zidovudina experimentó un aumento de 33%, mientras las concentraciones plasmáticas máximas del glucurónido disminuyeron 19%). Al administrar dosis de zidovudina de 500 ó 600 mg/día, parecería improbable que un ciclo terapéutico concomitante de tres semanas de duración, con atovacuona administrada en el tratamiento de neumonía aguda por *Pneumocystis jiroveci*, sea capaz de producir un aumento en la tasa de incidencia de efectos adversos atribuibles a las elevadas concentraciones plasmáticas de zidovudina. Se deberá tener más cuidado al

vigilar a pacientes que reciban tratamiento con atovacuona durante un periodo prolongado.

Claritromicina: las tabletas de claritromicina reducen el grado de absorción de la zidovudina. Esto puede evitarse al separar la administración de zidovudina y claritromicina por un intervalo de cuando menos dos horas.

Lamivudina: La coadministración de zidovudina con lamivudina ocasiona un aumento del 13% en el grado de exposición a la zidovudina y un aumento del 28% en los niveles plasmáticos máximos. Sin embargo, no se observa alteración significativa en la exposición general (ABC). La zidovudina carece de efectos sobre la farmacocinética de la lamivudina.

Fenitoína: En algunos pacientes que reciben zidovudina, se ha comunicado que los niveles sanguíneos de fenitoína son bajos, aunque un paciente exhibió niveles elevados. Estas observaciones sugieren que las concentraciones de fenitoína deben vigilarse cuidadosamente en aquellos pacientes que reciben COMBIVIR y fenitoína.

Probenecid: Los pocos datos existentes sugieren que el probenecid aumenta la vida media promedio y el ABC de la zidovudina, por disminución de la glucuronidación. En presencia de probenecid, hay una reducción en la excreción renal del glucurónido (y posiblemente de la propia zidovudina).

Rifampicina: Los pocos datos existentes sugieren que la coadministración de zidovudina y rifampicina disminuye el ABC de la zidovudina en un 48% a 34%. Sin embargo, se desconoce su importancia clínica.

Estavudina: La zidovudina es capaz de inhibir la fosforilación intracelular de la estavudina, al administrar ambos medicamentos en forma concurrente. Por tanto, no se recomienda emplear estavudina en combinación con Combivir.

Varios: Otros medicamentos, incluyendo, pero sin limitación alguna, la aspirina, codeína, morfina, metadona, indometacina, ketoprofeno, naproxeno, oxacepam, loracepam, cimetidina, clofibrato, dapsona e isoprinosina, son capaces de alterar el metabolismo de la zidovudina, inhibiendo competitivamente la glucuronidación, o inhibiendo directamente el metabolismo microsómico hepático. Antes de emplear estos medicamentos, particularmente en terapia crónica y en combinación con Combivir, debe considerarse cuidadosamente la posibilidad de que se presenten interacciones.

Especialmente en terapia aguda, el tratamiento concomitante con medicamentos potencialmente nefrotóxicos o mielodepresores (por ejemplo, pentamidina sistémica, dapsona, pirimetamina, cotrimoxazol, anfotericina, flucitosina, ganciclovir, interferón, vincristina, vinblastina y doxorubicina) también puede aumentar el riesgo de ocurrencia de reacciones adversas a la zidovudina. Si se requiere administrar una terapia concomitante con Combivir y cualquiera de estos medicamentos, debe tenerse un cuidado adicional al vigilar la función renal y los parámetros hematológicos. Si es necesario, debe hacerse una reducción en la dosificación de uno o más agentes.

Como existe la posibilidad de que algunos pacientes bajo tratamiento con Combivir sigan experimentando infecciones oportunistas, es posible que se requiera tomar en cuenta la administración concomitante de una terapia antimicrobiana profiláctica. Tal profilaxis ha incluido cotrimoxazol, pentamidina aerosolizada, pirimetamina y aciclovir. Los pocos datos obtenidos a partir de pruebas clínicas no indican la existencia de algún aumento significativo en el riesgo de ocurrencia de reacciones adversas a la zidovudina con estos medicamentos.

CONCEPTO: Revisada la documentación y dado que el interesado no respondió satisfactoriamente al Acta No. 13 de 2017, numeral 3.4.14., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar el inserto y la información para prescribir por cuanto no incluyó en advertencias y precauciones riesgo osteonecrosis y la disfunción mitocondrial tras la exposición in utero.

3.1.14.3. 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.

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 RETINOPATÍA IRREVERSIBLE Y CARDIOTOXICIDAD INDUCIDAS POR CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

Radicado : 20183000568
Fecha : 26/01/2018
Interesado : Grupo de Farmacovigilancia

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora Información de seguridad referente a retinopatía irreversible y cardiotoxicidad inducidas por cloroquina e hidroxiclороquina.

Lo anterior teniendo en cuenta que en enero de 2017 La Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos –FDA- y la Agencia de Medicamentos de Australia –TGA-, realizaron una modificación del inserto y ficha técnica en la sección de advertencias y precauciones de los productos farmacéuticos que contienen hidroxiclороquina, remarcando el riesgo de retinopatía irreversible y cardiotoxicidad secundario al uso de este medicamento.

Por lo tanto se solicita conceptuar frente a la inclusión en precauciones y advertencias, las dosis máximas a formular del medicamento y su cálculo basado en peso real vs el peso ideal, teniendo en cuenta la recomendaciones emitidas por las asociaciones oftalmológicas vs las emitidas por el fabricante de la molécula de referencia.

Los eventos en revisión están relacionados directamente con la dosis acumulada, por lo tanto la inclusión de esta recomendación se considera necesaria para la

minimización del riesgo de presentación de retinopatía irreversible y cardiotoxicidad inducida por cloroquina e hidroxiclороquina.

El grupo de farmacovigilancia recomienda el cálculo de las dosis de estos medicamentos basado en peso ideal e incluir en precauciones y advertencias, para hidroxiclороquina, lo referido por la molécula de referencia así:

- La toxicidad retiniana se relaciona directamente con la dosis, el riesgo de lesiones retinianas es bajo con dosis diarias de hasta 6.5 mg/kg de peso corporal, el exceder la dosis diaria recomendada incrementa en forma notable el riesgo de toxicidad retiniana. El examen oftalmoscópico debe ser más frecuente y adaptado al paciente, en las siguientes situaciones: dosis diarias que excedan de 6.5 mg/kg de peso corporal ideal, el uso del peso corporal absoluto como guía para la posología, podría resultar en sobredosificación en personas obesas; pacientes con insuficiencia renal; pacientes con dosis acumulativas superiores a 200g; ancianos con disminución de la agudeza visual, si se presenta algún trastorno visual (agudeza visual, visión de color), debe suspenderse inmediatamente el medicamento y observarse estrechamente al paciente por posible progresión del trastorno, los cambios retinianos (y los trastornos visuales) pueden progresar incluso después de suspender la terapia.

Igualmente, se recomienda en todos los productos que contengan el principio activo hidroxiclороquina ajustar su información farmacológica en Precauciones y Advertencias, así:

- Se ha reportado degeneración macular y puede ocurrir daño retiniano irreversible con el tratamiento prolongado con hidroxiclороquina, el examen oftalmológico debe ser realizado antes de iniciar y regularmente durante el tratamiento, los factores de riesgo para el desarrollo de retinopatía incluyen; edad, duración del tratamiento, dosis alta diaria y/o dosis acumulativa, daño renal.
- No se recomienda el uso concomitante de hidroxiclороquina con medicamentos que causen toxicidad retiniana como tamoxifén. Ante cualquier alteración visual indicativo de retinopatía / maculopatía ocurrida durante el tratamiento, la hidroxiclороquina debe ser inmediatamente descontinuada y el paciente debe ser observado debido a la posibilidad de progresión de los cambios en la retina (y alteraciones visuales) incluso después del cese de la terapia.

- Debe considerarse toxicidad cardiaca crónica cuando son diagnosticados trastornos de la conducción (bloqueo de la rama del haz / bloqueo cardíaco atrio ventricular) en pacientes tratados con hidroxiclороquina, se han reportado casos de cardiomiopatía que resultan en falla cardíaca, con desenlace fatal en algunos casos, se recomienda monitoreo clínico de los signos y síntomas de cardiomiopatía, en caso de presentarse, la terapia con hidroxiclороquina debe ser discontinuada.

Adicionalmente, se recomienda en todos los productos que contengan el principio activo cloroquina ajustar su información farmacológica en Precauciones y Advertencias, así:

- Se ha reportado degeneración macular y puede ocurrir daño retiniano irreversible con el tratamiento prolongado con cloroquina, el examen oftalmológico debe ser realizado antes de iniciar y regularmente durante el tratamiento, los factores de riesgo para el desarrollo de retinopatía incluyen; edad, duración del tratamiento, daño renal, dosis alta diaria y/o dosis acumulativa, se recomienda realizar el cálculo de la dosis por peso ideal, el uso del peso corporal absoluto como guía para la posología, podría resultar en sobredosificación en personas obesas.
- No se recomienda el uso concomitante de cloroquina con medicamentos que causen toxicidad retiniana como tamoxifén. Ante cualquier alteración visual indicativo de retinopatía / maculopatía ocurrida durante el tratamiento, cloroquina/hidroxiclороquina debe ser inmediatamente discontinuada y el paciente debe ser observado debido a la posibilidad de progresión de los cambios en la retina (y alteraciones visuales) incluso después del cese de la terapia.
- Debe considerarse toxicidad cardiaca crónica cuando sean diagnosticados trastornos de la conducción (bloqueo de la rama del haz / bloqueo cardíaco atrio ventricular) en pacientes tratados con cloroquina, se han reportado casos de cardiomiopatía que resultan en falla cardíaca, con desenlace fatal en algunos casos, se recomienda monitoreo clínico de los signos y síntomas de cardiomiopatía, en caso de presentarse, la terapia con cloroquina debe ser discontinuada.

Si bien, algunos de los productos comercializados en el país contemplan dentro de sus recomendaciones lo anteriormente referido, se hace necesaria la

homologación de sus precauciones y advertencias, dada la ampliación del espectro de uso de los productos, en otras indicaciones.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, recomienda llamar a Revisión de Oficio a los productos que contengan el principio activo cloroquina y hidroxiclороquina, con el fin de ajustar su información farmacológica en lo siguiente:

Hidroxiclороquina

Precauciones y Advertencias:

- Se ha reportado degeneración macular y puede ocurrir daño retiniano irreversible con el tratamiento prolongado con hidroxiclороquina, el examen oftalmológico debe ser realizado antes de iniciar y regularmente durante el tratamiento, los factores de riesgo para el desarrollo de retinopatía incluyen; edad, duración del tratamiento, dosis alta diaria y/o dosis acumulativa, daño renal.
- No se recomienda el uso concomitante de hidroxiclороquina con medicamentos que causen toxicidad retiniana como tamoxifén. Ante cualquier alteración visual indicativo de retinopatía / maculopatía ocurrida durante el tratamiento, la hidroxiclороquina debe ser inmediatamente discontinuada y el paciente debe ser observado debido a la posibilidad de progresión de los cambios en la retina (y alteraciones visuales) incluso después del cese de la terapia.
- Debe considerarse toxicidad cardíaca crónica cuando son diagnosticados trastornos de la conducción (bloqueo de la rama del haz / bloqueo cardíaco atrio ventricular) en pacientes tratados con hidroxiclороquina, se han reportado casos de cardiomiopatía que resultan en falla cardíaca, con desenlace fatal en algunos casos, se recomienda monitoreo clínico de los signos y síntomas de cardiomiopatía, en caso de presentarse, la terapia con hidroxiclороquina debe ser discontinuada.

Cloroquina

Precauciones y Advertencias:

- Se ha reportado degeneración macular y puede ocurrir daño retiniano irreversible con el tratamiento prolongado con cloroquina, el examen oftalmológico debe ser realizado antes de iniciar y regularmente durante el tratamiento, los factores de riesgo para el desarrollo de retinopatía incluyen; edad, duración del tratamiento, daño renal, dosis alta diaria y/o dosis acumulativa, se recomienda realizar el cálculo de la dosis por peso ideal, el uso del peso corporal absoluto como guía para la posología, podría resultar en sobredosificación en personas obesas.
- No se recomienda el uso concomitante de cloroquina con medicamentos que causen toxicidad retiniana como tamoxifén. Ante cualquier alteración visual indicativo de retinopatía / maculopatía ocurrida durante el tratamiento, cloroquina/hidroxiclороquina debe ser inmediatamente discontinuada y el paciente debe ser observado debido a la posibilidad de progresión de los cambios en la retina (y alteraciones visuales) incluso después del cese de la terapia.
- Debe considerarse toxicidad cardíaca crónica cuando sean diagnosticados trastornos de la conducción (bloqueo de la rama del haz / bloqueo cardíaco atrio ventricular) en pacientes tratados con cloroquina, se han reportado casos de cardiomiopatía que resultan en falla cardíaca, con desenlace fatal en algunos casos, se recomienda monitoreo clínico de los signos y síntomas de cardiomiopatía, en caso de presentarse, la terapia con cloroquina debe ser discontinuada.

3.3.2. AGUA ESTÉRIL U.S.P.

Expediente : 22501
Radicado : 20181020646

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. Incluir dentro de la Norma Farmacológica 10.1.0.0.N10 los volúmenes de 75mL, 250mL y 500mL para el medicamento Agua Estéril USP indicado como solvente, fabricado por CORPAUL.
2. Incluir dentro de Normas Farmacológicas al medicamento Agua Estéril USP las indicaciones "Uso en irrigaciones" para la presentación de 500mL.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa al interesado que ya se dió repuesta mediante concepto emitido en el Acta No. 04 de 2018 SEM, numeral 3.3.3.

3.3.3. 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.

3.3.4. 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. 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

- 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

3.3.6. 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:

- 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.

2. 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.
3. 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.
4. 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 emite 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.
5. 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.
6. 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.

3.4 ACLARACIONES

3.4.1. FARPIEL

Expediente : 56604

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 12 de 2004 numeral 2.5.1., en el sentido de corregir la composición para el producto de la referencia, quedando de la siguiente manera: Composición: Cada 100 mL contienen 0.099 g sulfato de aluminio y 0.137g de acetato de calcio y no como aparece en el acta de la referencia. Además, dada la ampliación de indicaciones a “emoliente”, el producto de la referencia se incluye en la norma farmacológica 13.1.11.

3.4.2. 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-molífica. 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 hemolítica. 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.

Siendo las 16:00 del día 05 de Marzo 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