

COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 19 DE 2018
SESIÓN ORDINARIA
13 Y 16 DE JULIO 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
 - 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

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos
Gicel Karina López González

Javier Humberto Guzmán Cruz
Director General del Invima

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 15 de 2018 SEM
Acta No. 16 de 2018 SEM
Acta No. 17 de 2018 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1.3. PRODUCTO NUEVO

3.1.3.1. DUTAZ

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

Composición: Cada cápsula blanda contiene 0.5mg de Dutasteride

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

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

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

3.1.4. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1 SKUDEXA® 75mg/25mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20145212
Radicado : 20181097290
Fecha : 17/05/2018
Interesado : Menarini Latin America S.L.U Sucursal Colombia
Fabricante : Menarini – Von Heyden GmbH

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 75mg de hidrocloreuro de tramadol y 25mg de dexketoprofeno

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película, casi blancos o ligeramente amarillos, ovalados, con una ranura en una cara y una “M” inscrita en la otra cara. La dimensión de los comprimidos recubiertos es de 14 mm de longitud y 6 mm de ancho.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

Indicaciones: Tratamiento sintomático a corto plazo del dolor agudo de moderado a intenso en pacientes adultos cuyo dolor requiera una combinación de tramadol y dexketoprofeno

Contraindicaciones:

Se deben tener en cuenta las contraindicaciones descritas para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

No se debe administrar dexketoprofeno en los siguientes casos:

- hipersensibilidad al dexketoprofeno, a cualquier otro AINE o a alguno de sus excipientes;
- pacientes en los cuales sustancias con acción similar (p. ej., ácido acetilsalicílico, u otros AINE) precipitan ataques de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, o causan pólipos nasales, urticaria o edema angioneurótico.
- reacciones fotoalérgicas o fototóxicas conocidas durante el tratamiento con ketoprofeno o fibratos.
- pacientes con úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o con cualquier antecedente de sangrado, ulceración o perforación gastrointestinal.
- pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINE.
- pacientes con dispepsia crónica.
- pacientes con otras hemorragias activas u otros trastornos hemorrágicos.
- pacientes con la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- pacientes con disfunción renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina <59 ml/min).
- pacientes con disfunción hepática grave (puntuación de Child-Pugh C).
- pacientes con diátesis hemorrágica y otros trastornos de la coagulación.
- pacientes con deshidratación grave (causada por vómitos, diarrea o ingesta insuficiente de líquidos).

No se debe administrar tramadol en los siguientes casos:

- hipersensibilidad a tramadol o a alguno de los excipientes.
- en intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides o medicamentos psicótropos.
- en pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO, o que los han tomado en los últimos 14 días
- en pacientes con epilepsia que no esté controlada adecuadamente por el tratamiento.
- depresión respiratoria grave.
- Skudexa® está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Precauciones y Advertencias:

Se deben tener en cuenta las advertencias y precauciones descritas para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

Dexketoprofeno

Administrar con precaución en pacientes con historia de condiciones alérgicas.

Debe evitarse la administración concomitante de dexketoprofeno con otros AINE incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

Puede reducirse la aparición de efectos indeseables si se utiliza la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible para el control de los síntomas.

Seguridad gastrointestinal

Se han descrito hemorragias gastrointestinales, úlceras o perforaciones, que pueden ser mortales, con todos los AINE en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas de previo aviso o antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves. Deberá suspenderse el tratamiento con dexketoprofeno cuando ocurra una hemorragia gastrointestinal o úlcera.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor a dosis de AINE elevadas, en pacientes con historia de úlcera, sobre todo con hemorragia o perforación y en pacientes de edad avanzada.

Como en todos los AINE, cualquier historia de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica debe ser revisada para asegurar su total curación antes de iniciar el tratamiento con dexketoprofeno trometamol. En los pacientes con síntomas gastrointestinales o historia de enfermedad gastrointestinal, se debe vigilar la aparición de trastornos gastrointestinales, especialmente hemorragia gastrointestinal.

Los AINE se administrarán con precaución en pacientes con historia de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) ya que puede exacerbarse su enfermedad.

En estos pacientes y en los que requieren el uso concomitante de ácido acetilsalicílico o de otros fármacos que puedan incrementar el riesgo gastrointestinal deberá considerarse la terapia combinada con agentes protectores (p.ej. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones).

Los pacientes con historia de toxicidad gastrointestinal, en especial los pacientes de edad avanzada, deberán comunicar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gastrointestinal) sobretodo en las etapas iniciales del tratamiento.

Se aconsejará precaución a los pacientes que reciben medicaciones concomitantes que puedan incrementar el riesgo de úlcera o hemorragia, tales como corticosteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o agentes antiagregantes como el ácido acetilsalicílico.

Seguridad renal

Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función renal. En estos pacientes, la utilización de AINE puede provocar un deterioro de la función renal, retención de líquidos y edema. También se debe tener precaución en pacientes que reciban diuréticos o en aquellos que puedan desarrollar hipovolemia ya que existe un riesgo aumentado de nefrotoxicidad.

Durante el tratamiento se debe asegurar una ingesta adecuada de líquidos para prevenir deshidratación y un posible aumento de la toxicidad renal asociada.

Como todos los AINE puede elevar los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico y de creatinina. Al igual que otros inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas, puede asociarse a efectos indeseables del sistema renal que pueden dar lugar a nefritis glomerular, nefritis intersticial, necrosis papilar renal, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda.

Seguridad hepática

Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función hepática. Como otros AINE, puede producir pequeñas elevaciones transitorias de alguno de los parámetros hepáticos, y también incrementos significativos de la aspartato aminotransferasa (AST), también conocida como transaminasa glutámico-oxalacética sérica (SGOT), y de la alanina aminotransferasa (ALT), también conocida como transaminasa glutámico-pirúvica sérica (SGTP). En caso de un incremento relevante de estos parámetros deberá suspenderse el tratamiento.

Seguridad cardiovascular y cerebrovascular

Es necesario controlar y aconsejar apropiadamente a los pacientes con historia de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva de leve a moderada, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con

AINE. Debe extremarse la precaución en pacientes con historia de cardiopatía, en particular en pacientes con episodios previos de insuficiencia cardíaca ya que existe un mayor riesgo de desencadenar un fallo cardíaco.

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (p. ej., infarto de miocardio o ictus). No existen datos suficientes para poder excluir dicho riesgo en el caso de dexketoprofeno.

Los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con dexketoprofeno tras considerarlo cuidadosamente. Debería realizarse una valoración similar antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Todos los AINE no selectivos pueden inhibir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de sangrado por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por lo tanto, no se recomienda el uso de dexketoprofeno en pacientes que reciban otras terapias que puedan alterar la hemostasia, tales como warfarina u otros cumarínicos o heparinas.

Reacciones cutáneas

Muy raramente, y asociadas al uso de AINE, se han comunicado reacciones cutáneas graves (algunas de ellas mortales) que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir estos acontecimientos al inicio del tratamiento; la aparición del acontecimiento ocurrió en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Se interrumpirá la administración de dexketoprofeno tras la primera aparición de una erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE, especialmente hemorragia y perforación gastrointestinal, que pueden ser mortales. Estos pacientes deberían iniciar el tratamiento con la dosis más baja posible.

Los pacientes de edad avanzada están más predispuestos a sufrir alteraciones de la función renal, cardiovascular o hepática.

Otra información

Se debe tener especial precaución en pacientes con:

- Trastornos congénitos del metabolismo de las porfirinas (p. ej. porfiria aguda intermitente)
- Deshidratación
- Después de cirugía mayor

Muy raramente se han observado reacciones de hipersensibilidad aguda graves (p. ej., shock anafiláctico). Debe interrumpirse el tratamiento ante los primeros síntomas de reacciones de hipersensibilidad graves tras la toma de dexketoprofeno. Dependiendo de los síntomas, cualquier procedimiento médico necesario debe ser iniciado por profesionales sanitarios especialistas.

Los pacientes con asma, combinado con rinitis crónica, sinusitis crónica, y/o pólipos nasales tienen un mayor riesgo de sufrir alergia al ácido acetilsalicílico y/o a los AINE que el resto de la población. La administración de este medicamento puede provocar ataques de asma o broncoespasmo, particularmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico o a los AINE.

Excepcionalmente, la varicela puede ser el origen de complicaciones de infecciones cutáneas y de tejidos blandos graves. Hasta la fecha, no se ha podido descartar el papel de los AINE en el empeoramiento de estas infecciones. Por ese motivo, es recomendable evitar el uso de dexketoprofeno en caso de varicela.

Se recomienda administrar con precaución dexketoprofeno en pacientes con trastornos hematopoyéticos, lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo.

Como otros AINE, dexketoprofeno puede enmascarar los síntomas de enfermedades infecciosas.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Skudexa en niños y adolescentes no ha sido establecida. Por ese motivo, no se debe utilizar Skudexa en niños y adolescentes.

Tramadol

Tramadol debe administrarse con especial precaución en pacientes con dependencia, con traumatismo craneal, shock, con nivel reducido de consciencia de origen desconocido, trastornos del centro o de la función respiratoria o presión intracraneal elevada.

En pacientes sensibles a opioides, el medicamento debe administrarse con precaución.

Debe administrarse con precaución en pacientes con depresión respiratoria, si se administran simultáneamente fármacos depresores del Sistema Nervioso Central (SNC), o si se excede considerablemente la dosis recomendada, ya que en estas situaciones no puede excluirse la posibilidad que se produzca depresión respiratoria.

Se han notificado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede aumentar si se excede el límite superior de la dosis diaria recomendada (400 mg).

Adicionalmente, tramadol puede incrementar el riesgo de convulsiones en pacientes que estén recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo. En pacientes epilépticos o pacientes susceptibles de sufrir convulsiones sólo se debe usar tramadol en circunstancias excepcionales.

Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como adicción psíquica y física. En pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, el tratamiento con tramadol sólo se debería llevar a cabo durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Reacciones Adversas: Los acontecimientos adversos notificados como al menos posiblemente relacionados en los estudios clínicos realizados con Skudexa y las reacciones adversas notificadas en las fichas técnicas de las formulaciones orales de dexketoprofeno y tramadol se relacionan a continuación, clasificados por clases de sistemas de órganos:

Las frecuencias se describen de la siguiente manera:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $<1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $<1/100$

Raras: $\geq 1/10.000$ a $<1/1000$

Muy raras: ($< 1/10.000$)

Desconocidas: no es estimable a partir de los datos disponibles

CLASIFICACIÓN MedDRA ÓRGANOS SISTEMAS	POR Y	Reacción adversa	Frecuencia		
			Skudexa	Dexketoprofeno	Tramadol
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitosis	Poco frecuente		
		Neutropenia	-	Muy rara	-
		Trombocitopenia	-	Muy rara	-
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (p.ej., disnea, broncoespasmo, sibilancias, angioedema)	-	Muy rara	Rara
		Reacciones anafilácticas, incluyendo shock anafiláctico.	-	Muy rara	Rara
		Edema laríngeo	Poco frecuente	Rara	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Trastorno del apetito			Rara
		Disminución del apetito	-	Rara	-
		Hipoglucemia			Desconocida
		Hipopotasemia	Poco frecuente		
Trastornos psiquiátricos		Ansiedad		Poco frecuente	Rara
		Trastornos cognitivos			Rara
		Estado de confusión			Rara
		Dependencia			Rara
		Alucinaciones			Rara
		Insomnio		Poco frecuente	
		Alteración del ánimo			Rara
		Pesadillas			Rara
		Alteraciones psicóticas	Poco frecuente		
Trastornos del sistema nervioso		Alteración del sueño			Rara
		Coordinación anormal			Rara
		Mareos	Frecuente	Poco frecuente	Muy

				frecuente
	Epilepsia			Rara
	Dolor de cabeza	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	Contracciones musculares involuntarias			Rara
	Parestesias		Rara	Rara
	Trastornos sensoriales			Rara
	Somnolencia	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	Alteración del habla			Desconocida
	Sincope		Rara	Rara
	Temblor			Rara
Trastornos oculares	Visión borrosa		Muy rara	Rara
	Midriasis			Desconocida
	Miosis			Rara
	Edema periorbital	Poco frecuente		
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus		Muy rara	
	Vértigo	Poco frecuente	Poco frecuente	
Trastornos cardíacos	Bradicardia			Rara
	Palpitaciones		Poco frecuente	Poco frecuente
	Taquicardia	Poco frecuente	Muy rara	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Colapso circulatorio			Poco frecuente
	Sofocos		Poco frecuente	
	Crisis hipertensiva	Poco frecuente		
	Hipotensión	Poco frecuente	Muy rara	
	Hipotensión ortostática			Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Bradipnea		Rara	
	Broncoespasmo		Muy rara	
	Disnea		Muy rara	Rara
	Depresión respiratoria			Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Malestar abdominal			Poco frecuente
	Distensión	Poco		Poco

	abdominal	frecuente		frecuente
	Dolor abdominal		Frecuente	
	Estreñimiento	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	Diarrea		Frecuente	Poco frecuente
	Sequedad de boca		Poco frecuente	Frecuente
	Dispepsia	Poco frecuente	Frecuente	
	Flatulencias		Poco frecuente	
	Gastritis		Poco frecuente	
	Irritación del tracto gastrointestinal		Poco frecuente	
	Náuseas	Frecuente	Frecuente	Muy frecuente
	Pancreatitis		Muy rara	
	Úlcera péptica con hemorragia		Rara	
	Úlcera péptica con perforación		Rara	
	Úlcera péptica		Rara	
	Arcadas			Poco frecuente
	Vómitos	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis		Rara	
	Daño hepatocelular		Rara	
	Aumento de enzima hepática, incluyendo función alterada del riñón y un aumento de la Gamma-glutamyltransferasa	Poco frecuente	Rara	Muy rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné		Rara	
	Edema facial	Poco frecuente	Muy rara	
	Hiperhidrosis	Poco frecuente	Rara	Frecuente
	Reacciones de fotosensibilidad		Muy rara	
	Prurito		Muy rara	Poco frecuente
	Rash		Poco frecuente	Poco frecuente
	Síndrome de Stevens Johnson		Muy rara	
	Necrosis		Muy rara	

	epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell)			
	Urticaria	Poco frecuente	Rara	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor lumbar		Rara	
	Debilidad			Rara
Trastornos renales y urinarios	Disuria			Rara
	Hematuria	Poco frecuente		
	Trastornos en la micción			Rara
	Nefritis		Muy rara	
	Síndrome nefrótico		Muy rara	
	Poliuria		Rara	
	Insuficiencia renal aguda		Rara	
	Retención urinaria			Rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Alteraciones menstruales		Rara	
	Alteraciones prostáticas		Rara	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Poco frecuente	Poco frecuente	
	Escalofríos	Poco frecuente	Poco frecuente	
	Malestar general	Poco frecuente		
	Sensación anormal	Poco frecuente		
	Síndrome de abstinencia (agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales, síntomas: raros; ataques de pánico, ansiedad grave, alucinaciones, parestesias, tinnitus, y síntomas inusuales del SNC-			Rara/muy rara

	p. ej., confusión, delirio, despersonalización, pérdida del sentido la realidad, paranoia)			
	Fatiga		Poco frecuente	Frecuente
	Malestar		Poco frecuente	
	Edema periférico		Rara	
	Dolor		Poco frecuente	
Exploraciones	Aumento de la presión arterial	Poco frecuente	Rara	Rara
	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Poco frecuente		
	Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre	Poco frecuente		

Dexketoprofeno-tramadol

Las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia en los estudios clínicos fueron vómitos, náuseas y mareo (2,9%, 2,7% y 1,1% de los pacientes, respectivamente).

Dexketoprofeno

Gastrointestinal: Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden aparecer úlceras pépticas, perforaciones o hemorragias gastrointestinales, algunas veces mortales, especialmente en pacientes de edad avanzada. Tras la administración, se han notificado casos de náusea, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melenas, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn. Con menor frecuencia, también se ha observado gastritis. En asociación con otros AINE se han notificado casos de edema, hipertensión y fallo cardíaco.

Como con todos los AINE, podrían presentarse las siguientes reacciones adversas: meningitis aséptica, la cual podría ocurrir predominantemente en pacientes con lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo; y reacciones hematológicas (púrpura, anemia aplásica y hemolítica y raramente agranulocitosis e hipoplasia medular).

Reacciones ampollosas incluyendo Síndrome de Stevens Johnson y Necrolisis Epidérmica Tóxica (muy raros).

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) puede asociarse con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (p. ej. infarto de miocardio o ictus).

Tramadol

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente son náuseas y mareos, ambas ocurren en más del 10% de los pacientes.

Puede aparecer depresión respiratoria si se excede considerablemente la dosis recomendada y si se administra con otras sustancias depresoras del sistema nervioso central. Se han notificado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha establecido ninguna relación causal.

Se han observado convulsiones epileptiformes principalmente tras la administración de altas dosis de tramadol o tras el tratamiento concomitante con medicamentos que reducen el umbral convulsivo o que por sí mismos inducen convulsiones cerebrales.

Pueden presentarse síntomas de reacciones de abstinencia similares a los que ocurren durante la abstinencia a opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales.

Otros síntomas observados muy raramente tras la interrupción del tratamiento con tramadol son: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales del sistema nervioso central (Ej.: confusión, delirio, despersonalización, pérdida del sentido la realidad, paranoia).

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 FOREAM (Formato Reporte de Sospecha de Eventos Adversos a Medicamentos) y que realicen el informe a INVIMA o al programa de farmacovigilancia de Menarini Colombia: farmacovigilanciacolombia@menarini.com.co

Interacciones:

No se han realizado estudios clínicos para evaluar el impacto potencial de las interacciones medicamento-medicamento en el perfil de seguridad de Skudexa. Sin embargo, deben tenerse en cuenta las interacciones notificadas para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

Dexketoprofeno

Las siguientes interacciones son aplicables a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en general:

Asociaciones no recomendadas:

- Otros AINE (incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2), incluyendo elevadas dosis de salicilatos (≥ 3 g/día): la administración conjunta de varios AINE puede potenciar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.
- Anticoagulantes: los AINE pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina, debido a la elevada unión del dexketoprofeno a proteínas plasmáticas y a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal. Si no pudiera evitarse esta combinación, será necesario un estricto control clínico y la monitorización de los parámetros analíticos.
- Heparinas: existe un riesgo aumentado de hemorragia (debido a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal). Si no pudiera evitarse esta combinación, será necesario un estricto control clínico y la monitorización de los parámetros analíticos.
- Corticosteroides: existe un riesgo aumentado de ulceración gastrointestinal o hemorragia.
- Litio (descrito con varios AINE): los AINE aumentan los niveles del litio en sangre, los cuales pueden alcanzar valores tóxicos (disminución de la excreción renal del litio). Por tanto este parámetro requiere la monitorización durante el inicio, el ajuste y la finalización del tratamiento con dexketoprofeno.
- Metotrexato, administrado a dosis elevadas, de 15 mg/semana o más: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución del su aclaramientorenal.

- Hidantoinas (incluyendo fenitoina) y sulfonamidas: los efectos tóxicos de estas sustancias pueden verse incrementados.

Asociaciones que requieren precaución:

- Diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antibióticos aminoglucósidos y antagonistas de los receptores de la angiotensina II: el dexketoprofeno puede reducir el efecto de los diuréticos y de los antihipertensivos. En algunos pacientes con compromiso de la función renal (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con compromiso de la función renal), la combinación de agentes que inhiben la ciclooxigenasa e IECAs o antagonistas de los receptores de angiotensina II o antibióticos aminoglucósidos puede agravar el deterioro, normalmente reversible, de la función renal. Si se combina dexketoprofeno y un diurético, deberá asegurarse que el paciente esté hidratado de forma adecuada y deberá monitorizarse la función renal al iniciarse el tratamiento de forma periódica. La administración concomitante de dexketoprofeno con diuréticos ahorradores de potasio puede generar hiperpotasemia. Se requiere monitorización de la concentración de potasio en sangre.
- Metotrexato, administrado a dosis bajas, menos de 15 mg/semana: los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal. Durante las primeras semanas de la terapia conjunta el recuento hematológico debe ser monitorizado semanalmente. Se incrementará la vigilancia incluso en presencia de función renal levemente alterada, así como en población de edad avanzada.
- Pentoxifilina: aumento del riesgo de hemorragia. Se incrementará la vigilancia clínica y se revisará el tiempo de sangrado con mayor frecuencia.
- Zidovudina: riesgo aumentado de toxicidad hematológica debido a la acción sobre los reticulocitos, dando lugar a anemia severa a la semana del inicio del tratamiento con el AINE. Se debe comprobar el recuento sanguíneo completo y el recuento de reticulocitos una o dos semanas después del inicio del tratamiento con el AINE.

- Sulfonilureas: los AINE pueden aumentar el efecto hipoglicemiante de las sulfonilureas por desplazamiento de los puntos de fijación a proteínas plasmáticas.

Asociaciones a tener en cuenta:

- Beta-bloqueantes: el tratamiento con un AINE puede disminuir su efecto antihipertensivo debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
- Ciclosporina y tacrolimus: la nefrotoxicidad puede verse aumentada por los AINE debido a los efectos mediados por las prostaglandinas renales. Debe controlarse la función renal durante la terapia conjunta.
- Trombolíticos: aumento del riesgo de hemorragia.
- Antiagregantes plaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal.
- Probenecid: puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dextetoprofeno; esta interacción podría deberse a un mecanismo inhibitorio a nivel de la secreción tubular renal y de la glucuronoconjugación y requiere un ajuste de dosis del dextetoprofeno.
- Glucósidos cardíacos: los AINE pueden aumentar los niveles plasmáticos de los glucósidos cardíacos.
- Mifepristona: debido al riesgo teórico de que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas alteren la eficacia de la mifepristona, los AINE no deberían utilizarse en los 8 – 12 días posteriores a la administración de la mifepristona.

Evidencias científicas limitadas sugieren que la administración concomitante de AINE en el día de administración de prostaglandinas no tiene un efecto perjudicial sobre los efectos de mifepristona o las de las prostaglandinas en la maduración cervical o en la contractilidad uterina y que no reduce la eficacia de la interrupción médica del embarazo.

- Quinolonas antibacterianas: datos en animales indican que altas dosis de quinolonas en combinación con AINE pueden aumentar el riesgo de convulsiones.

- Tenofovir: el uso concomitante con AINE puede aumentar el nitrógeno ureico en plasma y la creatinina. Deberá monitorizarse la función renal para controlar la influencia sinérgica potencial en la función renal.
- Deferasirox: el uso concomitante con AINE puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal. Se requiere un estricto control clínico cuando se combina deferasirox con estas sustancias.
- Pemetrexed: la combinación con AINE puede disminuir la eliminación de pemetrexed, por ese motivo se debe tener precaución al administrar altas dosis de AINEs. En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 45 a 79 ml/min), se debe evitar la administración conjunta de pemetrexed con AINE durante 2 días antes y 2 después de la administración de pemetrexed.

Tramadol

Asociaciones no recomendadas:

- Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la Monoamino Oxidasa (MAO). Se han observado interacciones que ponen en peligro la vida del paciente y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular cuando se administran inhibidores de la MAO en los 14 días previos a la utilización del opioide petidina.
- Se debe tener precaución durante el tratamiento concomitante con tramadol y derivados cumarínicos (p. ej., warfarina) ya que se han notificado casos de aumento del INR (International Normalized Ratio) con hemorragias mayores y equimosis en algunos pacientes.
- La combinación de agonistas/antagonistas mixtos de receptores opioides (p. ej., bupronorfina, nalbufina, pentazocina) con tramadol, no es aconsejable ya que, teóricamente, el efecto analgésico de un agonista puro puede ser reducido en estas circunstancias.

Asociaciones que requieren precaución:

- Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), de antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y de otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (p. ej., como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocanabinol).

- El uso terapéutico concomitante de tramadol con otros medicamentos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos, y mirtazapina, puede causar toxicidad de serotonina. Es probable que ocurra síndrome serotoninérgico cuando se observa uno de los siguientes síntomas: clonus espontáneo, clonus ocular o inducible con agitación o diaforesis, temblor e hiperreflexia, hipertensión y temperatura corporal $> 38^{\circ}\text{C}$ y clonus ocular inducible. La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce normalmente una rápida mejora. El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

Asociaciones a tener en cuenta:

- La administración concomitante de tramadol con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central o con alcohol puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central.
- Los resultados de los estudios farmacocinéticos han mostrado que no son de esperar interacciones clínicas relevantes con la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático).
- La administración previa o simultánea de carbamazepina (inductor enzimático) puede reducir el efecto analgésico y reducir la duración de la acción.
- En un limitado número de estudios la administración pre o posoperatoria del antiemético antagonista 5-HT₃ ondasetrón, ha incrementado el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.
- Otros medicamentos conocidos que inhiben el CYP3A4, como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de este tipo de interacción.

Vía de administración: Vía oral. Skudexa se debe tragar con una cantidad suficiente de líquido (p.ej., un vaso de agua). La administración concomitante con comida retrasa la velocidad de absorción del medicamento, por lo que para un efecto más rápido los comprimidos deben tomarse al menos 30 minutos antes de las comidas

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada es de un comprimido recubierto con película (correspondiendo a 75 mg de tramadol hidrocloreto y 25 mg de dexketoprofeno). Pueden tomarse dosis adicionales cuando se requieran, con un intervalo mínimo de dosificación de 8 horas. La dosis diaria total recomendada no debe sobrepasar los tres comprimidos recubiertos con película al día (que corresponde a 225 mg de tramadol hidrocloreto y 75 mg de dexketoprofeno).

Skudexa está destinado únicamente para uso a corto plazo y el tratamiento debe limitarse estrictamente al periodo sintomático y en cualquier caso a no más de 5 días. Se deberá considerar cambiar a un único analgésico según la intensidad del dolor y la respuesta del paciente.

La aparición de reacciones adversas puede minimizarse si se utilizan el menor número de dosis durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

Pacientes de edad avanzada:

En pacientes de edad avanzada la dosis inicial recomendada es de un comprimido recubierto con película. Si es necesario, se pueden tomar dosis adicionales con un intervalo mínimo de dosificación de 8 horas y sin exceder la dosis máxima diaria de 2 comprimidos recubiertos con película (correspondiendo a 150 mg de tramadol hidrocloreto y 50 mg de dexketoprofeno). La dosis puede incrementarse hasta un máximo de 3 comprimidos recubiertos con película al día, tal y como recomendado para la población general, sólo tras haber comprobado una buena tolerabilidad general.

Se dispone de datos limitados en pacientes mayores de 75 años, por lo que Skudexa debe usarse con precaución en estos pacientes.

Insuficiencia hepática:

Los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada deben iniciar el tratamiento con un número reducido de dosis (dosis diaria total de 2 comprimidos recubiertos con película de Skudexa) y deberán ser controlados cuidadosamente.

No se debe utilizar Skudexa en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal leve se debe reducir la dosis inicial total diaria a 2 comprimidos recubiertos de película de Skudexa (aclaramiento de creatinina 60 – 89 ml/min).

No se debe utilizar Skudexa en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 59 ml/ min).

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Skudexa en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

Por ese motivo, no se debe utilizar Skudexa en niños y adolescentes.

Historial comercial: La combinación de dosis fija de hidrocloreto de tramadol 75 mg y dexketoprofeno 25 mg en comprimidos recubiertos con película, código ATC: N02AJ14, se autorizó mediante los procedimientos descentralizados n.º ES/H/0317/001/DC y ES/H/0318/001/DC para su uso en 31 países (Alemania, Austria, Bélgica, Bulgaria, Croacia, Chipre, Dinamarca, Eslovaquia, Eslovenia, España, Estonia, Finlandia, Francia, Grecia, Hungría, Islandia, Irlanda, Italia, Letonia, Liechtenstein, Lituania, Luxemburgo, Malta, Noruega, Países Bajos, Polonia, Portugal, Reino Unido, República Checa, Rumanía y Suecia), con España como Estado Miembro de Referencia. La primera autorización de comercialización se emitió en Noruega el 15 de enero de 2016 (fecha de la primera autorización a nivel mundial).

La indicación autorizada fue el tratamiento sintomático a corto plazo del dolor agudo de moderado a intenso en pacientes adultos cuyo dolor requiere una combinación de tramadol y dexketoprofeno.

Condición de venta: No reportada en el Formulario

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Inserto allegado mediante radicado 20181097290 (Folio 1936 a 1945)
- Ficha Técnica allegada mediante radicado 20181097290 (Folio 1914 a 1935).

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 comprimido recubierto contiene 75 mg de hidrocloruro de tramadol y 25 mg de dexketoprofeno

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película. La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

Indicaciones: Tratamiento sintomático a corto plazo (máximo 3 días) del dolor agudo de moderado a intenso en pacientes adultos cuyo dolor requiera una combinación de tramadol y dexketoprofeno

Contraindicaciones:

Se deben tener en cuenta las contraindicaciones descritas para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario)

No se debe administrar dexketoprofeno en los siguientes casos:

- hipersensibilidad al dexketoprofeno, a cualquier otro AINE o a alguno de sus excipientes;
- pacientes en los cuales sustancias con acción similar (p. ej., ácido acetilsalicílico, u otros AINE) precipitan ataques de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, o causan pólipos nasales, urticaria o edema angioneurótico.
- reacciones fotoalérgicas o fototóxicas conocidas durante el tratamiento con ketoprofeno o fibratos.
- pacientes con úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o con cualquier antecedente de sangrado, ulceración o perforación gastrointestinal.
- pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINE.
- pacientes con dispepsia crónica.
- pacientes con otras hemorragias activas u otros trastornos hemorrágicos.
- pacientes con la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- pacientes con insuficiencia cardíaca grave.

- pacientes con disfunción renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina <59 ml/min).
- pacientes con disfunción hepática grave (puntuación de Child-Pugh C).
- pacientes con diátesis hemorrágica y otros trastornos de la coagulación.
- pacientes con deshidratación grave (causada por vómitos, diarrea o ingesta insuficiente de líquidos).

No se debe administrar tramadol en los siguientes casos:

- hipersensibilidad a tramadol o a alguno de los excipientes.
- en intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides o medicamentos psicótropos.
- en pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO, o que los han tomado en los últimos 14 días
- en pacientes con epilepsia que no esté controlada adecuadamente por el tratamiento.
- depresión respiratoria grave.
- Skudexa® está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Precauciones y Advertencias:

Se deben tener en cuenta las advertencias y precauciones descritas para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

Dexketoprofeno

Administrar con precaución en pacientes con historia de condiciones alérgicas.

Debe evitarse la administración concomitante de dexketoprofeno con otros AINE incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

Puede reducirse la aparición de efectos indeseables si se utiliza la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible para el control de los síntomas.

Seguridad gastrointestinal

Se han descrito hemorragias gastrointestinales, úlceras o perforaciones, que pueden ser mortales, con todos los AINE en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas de previo aviso o antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves. Deberá suspenderse el

tratamiento con dexketoprofeno cuando ocurra una hemorragia gastrointestinal o úlcera.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor a dosis de AINE elevadas, en pacientes con historia de úlcera, sobre todo con hemorragia o perforación y en pacientes de edad avanzada.

Como en todos los AINE, cualquier historia de esofagitis, gastritis y/o úlcera péptica debe ser revisada para asegurar su total curación antes de iniciar el tratamiento con dexketoprofeno trometamol. En los pacientes con síntomas gastrointestinales o historia de enfermedad gastrointestinal, se debe vigilar la aparición de trastornos gastrointestinales, especialmente hemorragia gastrointestinal.

Los AINE se administrarán con precaución en pacientes con historia de enfermedad gastrointestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) ya que puede exacerbarse su enfermedad.

En estos pacientes y en los que requieren el uso concomitante de ácido acetilsalicílico o de otros fármacos que puedan incrementar el riesgo gastrointestinal deberá considerarse la terapia combinada con agentes protectores (p.ej. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones).

Los pacientes con historia de toxicidad gastrointestinal, en especial los pacientes de edad avanzada, deberán comunicar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia gastrointestinal) sobretodo en las etapas iniciales del tratamiento.

Se aconsejará precaución a los pacientes que reciben medicaciones concomitantes que puedan incrementar el riesgo de úlcera o hemorragia, tales como corticosteroides orales, anticoagulantes como warfarina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o agentes antiagregantes como el ácido acetilsalicílico.

Seguridad renal

Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función renal. En estos pacientes, la utilización de AINE puede provocar un deterioro de la función renal, retención de líquidos y edema. También se debe tener precaución en pacientes que reciban diuréticos o en aquellos que puedan

desarrollar hipovolemia ya que existe un riesgo aumentado de nefrotoxicidad.

Durante el tratamiento se debe asegurar una ingesta adecuada de líquidos para prevenir deshidratación y un posible aumento de la toxicidad renal asociada.

Como todos los AINE puede elevar los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico y de creatinina. Al igual que otros inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas, puede asociarse a efectos indeseables del sistema renal que pueden dar lugar a nefritis glomerular, nefritis intersticial, necrosis papilar renal, síndrome nefrótico e insuficiencia renal aguda.

Seguridad hepática

Se debe tener precaución en pacientes con alteraciones de la función hepática. Como otros AINE, puede producir pequeñas elevaciones transitorias de alguno de los parámetros hepáticos, y también incrementos significativos de la aspartato aminotransferasa (AST), también conocida como transaminasa glutámico-oxalacética sérica (SGOT), y de la alanina aminotransferasa (ALT), también conocida como transaminasa glutámico-pirúvica sérica (SGTP). En caso de un incremento relevante de estos parámetros deberá suspenderse el tratamiento.

Seguridad cardiovascular y cerebrovascular

Es necesario controlar y aconsejar apropiadamente a los pacientes con historia de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca congestiva de leve a moderada, ya que se ha notificado retención de líquidos y edema en asociación con el tratamiento con AINE. Debe extremarse la precaución en pacientes con historia de cardiopatía, en particular en pacientes con episodios previos de insuficiencia cardíaca ya que existe un mayor riesgo de desencadenar un fallo cardíaco.

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (p. ej., infarto de miocardio o ictus). No existen datos suficientes para poder excluir dicho riesgo en el caso de dextetoprofeno.

Los pacientes que presenten hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas sólo deberían recibir tratamiento con dexketoprofeno tras considerarlo cuidadosamente. Debería realizarse una valoración similar antes de iniciar un tratamiento de larga duración en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (p.ej., hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, fumadores).

Todos los AINE no selectivos pueden inhibir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de sangrado por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Por lo tanto, no se recomienda el uso de dexketoprofeno en pacientes que reciban otras terapias que puedan alterar la hemostasia, tales como warfarina u otros cumarínicos o heparinas.

Reacciones cutáneas

Muy raramente, y asociadas al uso de AINE, se han comunicado reacciones cutáneas graves (algunas de ellas mortales) que incluyen dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Parece que los pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir estos acontecimientos al inicio del tratamiento; la aparición del acontecimiento ocurrió en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Se interrumpirá la administración de dexketoprofeno tras la primera aparición de una erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINE, especialmente hemorragia y perforación gastrointestinal, que pueden ser mortales. Estos pacientes deberían iniciar el tratamiento con la dosis más baja posible.

Los pacientes de edad avanzada están más predispuestos a sufrir alteraciones de la función renal, cardiovascular o hepática.

Otra información

Se debe tener especial precaución en pacientes con:

Trastornos congénitos del metabolismo de las porfirinas (p. ej. porfiria aguda intermitente)

Deshidratación

Después de cirugía mayor

Muy raramente se han observado reacciones de hipersensibilidad aguda graves (p. ej., shock anafiláctico). Debe interrumpirse el tratamiento ante los primeros síntomas de reacciones de hipersensibilidad graves tras la toma de dexketoprofeno. Dependiendo de los síntomas, cualquier procedimiento médico necesario debe ser iniciado por profesionales sanitarios especialistas.

Los pacientes con asma, combinado con rinitis crónica, sinusitis crónica, y/o pólipos nasales tienen un mayor riesgo de sufrir alergia al ácido acetilsalicílico y/o a los AINE que el resto de la población. La administración de este medicamento puede provocar ataques de asma o broncoespasmo, particularmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico o a los AINE.

Excepcionalmente, la varicela puede ser el origen de complicaciones de infecciones cutáneas y de tejidos blandos graves. Hasta la fecha, no se ha podido descartar el papel de los AINE en el empeoramiento de estas infecciones. Por ese motivo, es recomendable evitar el uso de dexketoprofeno en caso de varicela.

Se recomienda administrar con precaución dexketoprofeno en pacientes con trastornos hematopoyéticos, lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo.

Como otros AINE, dexketoprofeno puede enmascarar los síntomas de enfermedades infecciosas.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Skudexa en niños y adolescentes no ha sido establecida. Por ese motivo, no se debe utilizar Skudexa en niños y adolescentes.

Tramadol

Tramadol debe administrarse con especial precaución en pacientes con dependencia, con traumatismo craneal, shock, con nivel reducido de consciencia de origen desconocido, trastornos del centro o de la función respiratoria o presión intracraneal elevada.

En pacientes sensibles a opioides, el medicamento debe administrarse con precaución.

Debe administrarse con precaución en pacientes con depresión respiratoria, si se administran simultáneamente fármacos depresores del Sistema Nervioso Central (SNC), o si se excede considerablemente la dosis recomendada, ya que en estas situaciones no puede excluirse la posibilidad que se produzca depresión respiratoria.

Se han notificado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede aumentar si se excede el límite superior de la dosis diaria recomendada (400 mg).

Adicionalmente, tramadol puede incrementar el riesgo de convulsiones en pacientes que estén recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo. En pacientes epilépticos o pacientes susceptibles de sufrir convulsiones sólo se debe usar tramadol en circunstancias excepcionales.

Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como adicción psíquica y física. En pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, el tratamiento con tramadol sólo se debería llevar a cabo durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Reacciones Adversas: Los acontecimientos adversos notificados como al menos posiblemente relacionados en los estudios clínicos realizados con Skudexa y las reacciones adversas notificadas en las fichas técnicas de las formulaciones orales de dexketoprofeno y tramadol se relacionan a continuación, clasificados por clases de sistemas de órganos:

Las frecuencias se describen de la siguiente manera:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$ a $<1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1000$ a $<1/100$

Raras: $\geq 1/10.000$ a $<1/1000$

Muy raras: ($< 1/10.000$)

Desconocidas: no es estimable a partir de los datos disponibles

CLASIFICACIÓN MedDRA ÓRGANOS SISTEMAS	POR Y	Reacción adversa	Frecuencia		
			Skudexa	Dexketoprofeno	Tramadol

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitosis	Poco frecuente		
	Neutropenia	-	Muy rara	-
	Trombocitopenia	-	Muy rara	-
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (p.ej., disnea, broncoespasmo, sibilancias, angioedema)	-	Muy rara	Rara
	Reacciones anafilácticas, incluyendo shock anafiláctico.	-	Muy rara	Rara
	Edema laríngeo	Poco frecuente	Rara	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Trastorno del apetito			Rara
	Disminución del apetito	-	Rara	-
	Hipoglucemia			Desconocida
	Hipopotasemia	Poco frecuente		
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad		Poco frecuente	Rara
	Trastornos cognitivos			Rara
	Estado de confusión			Rara
	Dependencia			Rara
	Alucinaciones			Rara
	Insomnio		Poco frecuente	
	Alteración del ánimo			Rara
	Pesadillas			Rara
	Alteraciones psicóticas	Poco frecuente		
Trastornos del sistema nervioso	Alteración del sueño			Rara
	Coordinación anormal			Rara
	Mareos	Frecuente	Poco frecuente	Muy frecuente
	Epilepsia			Rara
	Dolor de cabeza	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	Contracciones musculares			Rara

	involuntarias			
	Parestesias		Rara	Rara
	Trastornos sensoriales			Rara
	Somnolencia	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	Alteración del habla			Desconocida
	Sincope		Rara	Rara
	Temblor			Rara
Trastornos oculares	Visión borrosa		Muy rara	Rara
	Midriasis			Desconocida
	Miosis			Rara
	Edema periorbital	Poco frecuente		
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus		Muy rara	
	Vértigo	Poco frecuente	Poco frecuente	
Trastornos cardíacos	Bradicardia			Rara
	Palpitaciones		Poco frecuente	Poco frecuente
	Taquicardia	Poco frecuente	Muy rara	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Colapso circulatorio			Poco frecuente
	Sofocos		Poco frecuente	
	Crisis hipertensiva	Poco frecuente		
	Hipotensión	Poco frecuente	Muy rara	
	Hipotensión ortostática			Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Bradipnea		Rara	
	Broncoespasmo		Muy rara	
	Disnea		Muy rara	Rara
	Depresión respiratoria			Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Malestar abdominal			Poco frecuente
	Distensión abdominal	Poco frecuente		Poco frecuente
	Dolor abdominal		Frecuente	
	Estreñimiento	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuente
	Diarrea		Frecuente	Poco frecuente

	Sequedad de boca		Poco frecuente	Frecuent e
	Dispepsia	Poco frecuente	Frecuente	
	Flatulencias		Poco frecuente	
	Gastritis		Poco frecuente	
	Irritación del tracto gastrointestinal		Poco frecuente	
	Náuseas	Frecuent e	Frecuente	Muy frecuente
	Pancreatitis		Muy rara	
	Úlcera péptica con hemorragia		Rara	
	Úlcera péptica con perforación		Rara	
	Úlcera péptica		Rara	
	Arcadas			Poco frecuente
	Vómitos	Frecuent e	Frecuente	Frecuent e
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis		Rara	
	Daño hepatocelular		Rara	
	Aumento de enzima hepática, incluyendo función alterada del riñón y un aumento de la Gamma-glutamyltransferasa	Poco frecuente	Rara	Muy rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné		Rara	
	Edema facial	Poco frecuente	Muy rara	
	Hiperhidrosis	Poco frecuente	Rara	Frecuent e
	Reacciones de fotosensibilidad		Muy rara	
	Prurito		Muy rara	Poco frecuente
	Rash		Poco frecuente	Poco frecuente
	Síndrome de Stevens Johnson		Muy rara	
	Necrosis		Muy rara	

	epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell)			
	Urticaria	Poco frecuente	Rara	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor lumbar		Rara	
	Debilidad			Rara
Trastornos renales y urinarios	Disuria			Rara
	Hematuria	Poco frecuente		
	Trastornos en la micción			Rara
	Nefritis		Muy rara	
	Síndrome nefrótico		Muy rara	
	Poliuria		Rara	
	Insuficiencia renal aguda		Rara	
	Retención urinaria			Rara
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Alteraciones menstruales		Rara	
	Alteraciones prostáticas		Rara	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	Poco frecuente	Poco frecuente	
	Escalofríos	Poco frecuente	Poco frecuente	
	Malestar general	Poco frecuente		
	Sensación anormal	Poco frecuente		
	Síndrome de abstinencia (agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales, síntomas: raros; ataques de pánico, ansiedad)			Rara/muy rara

	grave, alucinaciones, parestesias, tinnitus, y síntomas inusuales del SNC-p. ej., confusión, delirio, despersonalización, pérdida del sentido de la realidad, paranoia)			
	Fatiga		Poco frecuente	Frecuente
	Malestar		Poco frecuente	
	Edema periférico		Rara	
	Dolor		Poco frecuente	
Exploraciones	Aumento de la presión arterial	Poco frecuente	Rara	Rara
	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Poco frecuente		
	Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre	Poco frecuente		

Dexketoprofeno-tramadol

Las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia en los estudios clínicos fueron vómitos, náuseas y mareo (2,9%, 2,7% y 1,1% de los pacientes, respectivamente).

Dexketoprofeno

Gastrointestinal: Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Pueden aparecer úlceras pépticas, perforaciones o hemorragias gastrointestinales, algunas veces mortales, especialmente en pacientes de edad avanzada. Tras la administración, se han notificado casos de náusea, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melenas, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de colitis y enfermedad de Crohn. Con menor frecuencia, también se ha observado gastritis. En asociación con otros AINE se han notificado casos de edema, hipertensión y fallo cardíaco.

Como con todos los AINE, podrían presentarse las siguientes reacciones adversas: meningitis aséptica, la cual podría ocurrir predominantemente en pacientes con lupus eritematoso sistémico o enfermedad mixta del tejido conectivo; y reacciones hematológicas (púrpura, anemia aplásica y hemolítica y raramente agranulocitosis e hipoplasia medular).

Reacciones ampollosas incluyendo Síndrome de Stevens Johnson y Necrolisis Epidérmica Tóxica (muy raros).

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) puede asociarse con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (p. ej. infarto de miocardio o ictus).

Tramadol

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente son náuseas y mareos, ambas ocurren en más del 10% de los pacientes.

Puede aparecer depresión respiratoria si se excede considerablemente la dosis recomendada y si se administra con otras sustancias depresoras del sistema nervioso central. Se han notificado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha establecido ninguna relación causal.

Se han observado convulsiones epiléptiformes principalmente tras la administración de altas dosis de tramadol o tras el tratamiento concomitante con medicamentos que reducen el umbral convulsivo o que por sí mismos inducen convulsiones cerebrales.

Pueden presentarse síntomas de reacciones de abstinencia similares a los que ocurren durante la abstinencia a opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hiperquinesia, temblor y síntomas gastrointestinales.

Otros síntomas observados muy raramente tras la interrupción del tratamiento con tramadol son: ataques de pánico, ansiedad severa, alucinaciones, parestesias, tinnitus y síntomas inusuales del sistema nervioso central (Ej.: confusión, delirio, despersonalización, pérdida del sentido la realidad, paranoia).

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 FOREAM (Formato Reporte de Sospecha de Eventos Adversos a Medicamentos) y que realicen el informe a INVIMA o al programa de farmacovigilancia de Menarini Colombia: farmacovigilanciacolombia@menarini.com.co

Interacciones:

No se han realizado estudios clínicos para evaluar el impacto potencial de las interacciones medicamento-medicamento en el perfil de seguridad de Skudexa. Sin embargo, deben tenerse en cuenta las interacciones notificados para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

Dexketoprofeno

Las siguientes interacciones son aplicables a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en general:

Asociaciones no recomendadas:

- Otros AINE (incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa-2), incluyendo elevadas dosis de salicilatos (≥ 3 g/día): la administración conjunta de varios AINE puede potenciar el riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.
- Anticoagulantes: los AINE pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes, como la warfarina, debido a la elevada unión del dexketoprofeno a proteínas plasmáticas y a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal. Si no pudiera evitarse esta combinación, será necesario un estricto control clínico y la monitorización de los parámetros analíticos.
- Heparinas: existe un riesgo aumentado de hemorragia (debido a la inhibición de la función plaquetaria y al daño de la mucosa gastroduodenal). Si no pudiera evitarse esta combinación, será necesario un estricto control clínico y la monitorización de los parámetros analíticos.

- **Corticosteroides:** existe un riesgo aumentado de ulceración gastrointestinal o hemorragia.
- **Litio (descrito con varios AINE):** los AINE aumentan los niveles del litio en sangre, los cuales pueden alcanzar valores tóxicos (disminución de la excreción renal del litio). Por tanto este parámetro requiere la monitorización durante el inicio, el ajuste y la finalización del tratamiento con dexketoprofeno.
- **Metotrexato, administrado a dosis elevadas, de 15 mg/semana o más:** los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución del su aclaramientorenal.
- **Hidantoinas (incluyendo fenitoina) y sulfonamidas:** los efectos tóxicos de estas sustancias pueden verse incrementados.

Asociaciones que requieren precaución:

- **Diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), antibióticos aminoglucósidos y antagonistas de los receptores de la angiotensina II:** el dexketoprofeno puede reducir el efecto de los diuréticos y de los antihipertensivos. En algunos pacientes con compromiso de la función renal (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con compromiso de la función renal), la combinación de agentes que inhiben la ciclooxigenasa e IECAs o antagonistas de los receptores de angiotensina II o antibióticos aminoglucósidos puede agravar el deterioro, normalmente reversible, de la función renal. Si se combina dexketoprofeno y un diurético, deberá asegurarse que el paciente esté hidratado de forma adecuada y deberá monitorizarse la función renal al iniciarse el tratamiento de forma periódica. La administración concomitante de dexketoprofeno con diuréticos ahorradores de potasio puede generar hiperpotasemia. Se requiere monitorización de la concentración de potasio en sangre.
- **Metotrexato, administrado a dosis bajas, menos de 15 mg/semana:** los antiinflamatorios en general aumentan la toxicidad hematológica del metotrexato, debido a una disminución de su aclaramiento renal. Durante las primeras semanas de la terapia conjunta el recuento hematológico debe ser monitorizado semanalmente. Se incrementará la vigilancia

incluso en presencia de función renal levemente alterada, así como en población de edad avanzada.

- **Pentoxifilina:** aumento del riesgo de hemorragia. Se incrementará la vigilancia clínica y se revisará el tiempo de sangrado con mayor frecuencia.
- **Zidovudina:** riesgo aumentado de toxicidad hematológica debido a la acción sobre los reticulocitos, dando lugar a anemia severa a la semana del inicio del tratamiento con el AINE. Se debe comprobar el recuento sanguíneo completo y el recuento de reticulocitos una o dos semanas después del inicio del tratamiento con el AINE.
- **Sulfonilureas:** los AINE pueden aumentar el efecto hipoglicemiante de las sulfonilureas por desplazamiento de los puntos de fijación a proteínas plasmáticas.

Asociaciones a tener en cuenta:

- **Beta-bloqueantes:** el tratamiento con un AINE puede disminuir su efecto antihipertensivo debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
- **Ciclosporina y tacrolimus:** la nefrotoxicidad puede verse aumentada por los AINE debido a los efectos mediados por las prostaglandinas renales. Debe controlarse la función renal durante la terapia conjunta.
- **Trombolíticos:** aumento del riesgo de hemorragia.
- **Antiagregantes plaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):** aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal.
- **Probenecid:** puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dextetoprofeno; esta interacción podría deberse a un mecanismo inhibitorio a nivel de la secreción tubular renal y de la glucuronoconjugación y requiere un ajuste de dosis del dextetoprofeno.
- **Glucósidos cardíacos:** los AINE pueden aumentar los niveles plasmáticos de los glucósidos cardíacos.

- **Mifepristona:** debido al riesgo teórico de que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas alteren la eficacia de la mifepristona, los AINE no deberían utilizarse en los 8 – 12 días posteriores a la administración de la mifepristona.

Evidencias científicas limitadas sugieren que la administración concomitante de AINE en el día de administración de prostaglandinas no tiene un efecto perjudicial sobre los efectos de mifepristona o las de las prostaglandinas en la maduración cervical o en la contractilidad uterina y que no reduce la eficacia de la interrupción médica del embarazo.

- **Quinolonas antibacterianas:** datos en animales indican que altas dosis de quinolonas en combinación con AINE pueden aumentar el riesgo de convulsiones.
- **Tenofovir:** el uso concomitante con AINE puede aumentar el nitrógeno ureico en plasma y la creatinina. Deberá monitorizarse la función renal para controlar la influencia sinérgica potencial en la función renal.
- **Deferasirox:** el uso concomitante con AINE puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal. Se requiere un estricto control clínico cuando se combina deferasirox con estas sustancias.
- **Pemetrexed:** la combinación con AINE puede disminuir la eliminación de pemetrexed, por ese motivo se debe tener precaución al administrar altas dosis de AINEs. En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 45 a 79 ml/min), se debe evitar la administración conjunta de pemetrexed con AINE durante 2 días antes y 2 después de la administración de pemetrexed.

Tramadol

Asociaciones no recomendadas:

- **Tramadol** no debe combinarse con inhibidores de la Monoamino Oxidasa (MAO). Se han observado interacciones que ponen en peligro la vida del paciente y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular cuando se administran inhibidores de la MAO en los 14 días previos a la utilización del opioide petidina.

- Se debe tener precaución durante el tratamiento concomitante con tramadol y derivados cumarínicos (p. ej., warfarina) ya que se han notificado casos de aumento del INR (International Normalized Ratio) con hemorragias mayores y equimosis en algunos pacientes.
- La combinación de agonistas/antagonistas mixtos de receptores opioides (p. ej., bupronorfina, nalbufina, pentazocina) con tramadol, no es aconsejable ya que, teóricamente, el efecto analgésico de un agonista puro puede ser reducido en estas circunstancias.

Asociaciones que requieren precaución:

- Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), de antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y de otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo (p. ej., como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocanabinol).
- El uso terapéutico concomitante de tramadol con otros medicamentos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos, y mirtazapina, puede causar toxicidad de serotonina. Es probable que ocurra síndrome serotoninérgico cuando se observa uno de los siguientes síntomas: clonus espontáneo, clonus ocular o inducible con agitación o diaforesis, temblor e hiperreflexia, hipertonia y temperatura corporal $> 38^{\circ}\text{C}$ y clonus ocular inducible. La retirada de los medicamentos serotoninérgicos produce normalmente una rápida mejora. El tratamiento depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas.

Asociaciones a tener en cuenta:

- La administración concomitante de tramadol con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central o con alcohol puede potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central.
- Los resultados de los estudios farmacocinéticos han mostrado que no son de esperar interacciones clínicas relevantes con la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático).

- La administración previa o simultánea de carbamazepina (inductor enzimático) puede reducir el efecto analgésico y reducir la duración de la acción.
- En un limitado número de estudios la administración pre o posoperatoria del antiemético antagonista 5-HT₃ ondasetrón, ha incrementado el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.
- Otros medicamentos conocidos que inhiben el CYP3A4, como ketoconazol y eritromicina, podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de este tipo de interacción.

Vía de administración: Vía oral. Skudexa se debe tragar con una cantidad suficiente de líquido (p.ej., un vaso de agua). La administración concomitante con comida retrasa la velocidad de absorción del medicamento, por lo que para un efecto más rápido los comprimidos deben tomarse al menos 30 minutos antes de las comidas

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada es de un comprimido recubierto con película (correspondiendo a 75 mg de tramadol hidrocloreuro y 25 mg de dexketoprofeno). Pueden tomarse dosis adicionales cuando se requieran, con un intervalo mínimo de dosificación de 8 horas. La dosis diaria total recomendada no debe sobrepasar los tres comprimidos recubiertos con película al día (que corresponde a 225 mg de tramadol hidrocloreuro y 75 mg de dexketoprofeno).

Skudexa está destinado únicamente para uso a corto plazo y el tratamiento debe limitarse estrictamente al periodo sintomático y en cualquier caso a no más de 5 días. Se deberá considerar cambiar a un único analgésico según la intensidad del dolor y la respuesta del paciente.

La aparición de reacciones adversas puede minimizarse si se utilizan el menor número de dosis durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

Pacientes de edad avanzada:

En pacientes de edad avanzada la dosis inicial recomendada es de un comprimido recubierto con película. Si es necesario, se pueden tomar dosis adicionales con un intervalo mínimo de dosificación de 8 horas y sin exceder la dosis máxima diaria de 2 comprimidos recubiertos con película (correspondiendo a 150 mg de tramadol hidrocloreto y 50 mg de dexketoprofeno). La dosis puede incrementarse hasta un máximo de 3 comprimidos recubiertos con película al día, tal y como recomendado para la población general, sólo tras haber comprobado una buena tolerabilidad general.

Se dispone de datos limitados en pacientes mayores de 75 años, por lo que Skudexa debe usarse con precaución en estos pacientes.

Insuficiencia hepática:

Los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada deben iniciar el tratamiento con un número reducido de dosis (dosis diaria total de 2 comprimidos recubiertos con película de Skudexa) y deberán ser controlados cuidadosamente.

No se debe utilizar Skudexa en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal leve se debe reducir la dosis inicial total diaria a 2 comprimidos recubiertos con película de Skudexa (aclaramiento de creatinina 60 – 89 ml/min).

No se debe utilizar Skudexa en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 59 ml/min).

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Skudexa en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

Por ese motivo, no se debe utilizar Skudexa en niños y adolescentes.

Historial comercial: La combinación de dosis fija de hidrocloreto de tramadol 75 mg y dexketoprofeno 25 mg en comprimidos recubiertos con película, código ATC: N02AJ14, se autorizó mediante los procedimientos descentralizados n.º ES/H/0317/001/DC y ES/H/0318/001/DC para su uso en 31 países (Alemania, Austria, Bélgica, Bulgaria, Croacia, Chipre, Dinamarca,

Eslovaquia, Eslovenia, España, Estonia, Finlandia, Francia, Grecia, Hungría, Islandia, Irlanda, Italia, Letonia, Liechtenstein, Lituania, Luxemburgo, Malta, Noruega, Países Bajos, Polonia, Portugal, Reino Unido, República Checa, Rumanía y Suecia), con España como Estado Miembro de Referencia. La primera autorización de comercialización se emitió en Noruega el 15 de enero de 2016 (fecha de la primera autorización a nivel mundial).

La indicación autorizada fue el tratamiento sintomático a corto plazo del dolor agudo de moderado a intenso en pacientes adultos cuyo dolor requiere una combinación de tramadol y dexketoprofeno.

Condición de venta: Fórmula médica

Norma farmacológica: 19.3.0.0.N30

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la ficha técnica al presente concepto.

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

3.1.4.2. ANTIPIOX

Expediente : 20145222
Radicado : 20181097358
Fecha : 17/05/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada 100g contiene 50g de Miristato de Isopropilo

Forma farmacéutica: Loción

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con pediculosis capitis (piojos y liendres)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes de la fórmula

Precauciones y Advertencias:

- Solo para uso externo
- No usar cerca de los ojos. Si el producto entra en contacto con los ojos, lavar inmediatamente con abundante agua.
- Mantener fuera del alcance de los niños.
- Si observa alguna reacción desfavorable suspenda su uso y consulta a su médico.
- Almacenar el lugar fresco

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas suelen limitarse a efectos tópicos y son de baja incidencia:

- Prurito
- Dermatitis irritante por contacto

Interacciones: No Descritas

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

Durante la aplicación de la loción, debe mantener los ojos cerrados.

Aplicar en cabello seco y luego masajear hasta que el cabello y cuero cabelludo estén totalmente en contacto con el producto. Deje actuar el producto durante 10 minutos.

Pasar el peine desde la raíz a las puntas

Enjuagar con abundante agua

Lave el cabello con su shampoo habitual.

Para garantizar una completa efectividad se debe repetir el tratamiento después de 7 días, para eliminar posibles nuevos piojos.

Grupo etáreo: Pacientes mayores de 3 años

Historial comercial: El Miristato de Isopropilo se encuentra aprobado como producto cosmético en el manejo preventivo de la pediculosis capitis. Dado el requerimiento por parte del Invima, se solicita la inclusión en normas del producto destinado al Tratamiento de la pediculosis

Condición de venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Información para prescribir allegada bajo radicado No. 20181097358 (Folio 17 a 23)

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 g contiene 50 g de miristato de isopropilo

Forma farmacéutica: Loción

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con pediculosis capitis (piojos y liendres)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes de la formula

Precauciones y Advertencias:

- Solo para uso externo
- No usar cerca de los ojos. Si el producto entra en contacto con los ojos, lavar inmediatamente con abundante agua.
- Mantener fuera del alcance de los niños.
- Si observa alguna reacción desfavorable suspenda su uso y consulta a su médico.
- Almacenar el lugar fresco

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas suelen limitarse a efectos tópicos y son de baja incidencia:

- Prurito

- **Dermatitis irritante por contacto**

Interacciones: No Descritas

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

Durante la aplicación de la loción, debe mantener los ojos cerrados.

Aplicar en cabello seco y luego masajear hasta que el cabello y cuero cabelludo estén totalmente en contacto con el producto. Deje actuar el producto durante 10 minutos.

Pasar el peine desde la raíz a las puntas

Enjuagar con abundante agua

Lave el cabello con su shampoo habitual.

Para garantizar una completa efectividad se debe repetir el tratamiento después de 7 días, para eliminar posibles nuevos piojos.

Grupo etáreo: Pacientes mayores de 3 años

Condición de venta: Venta Libre

Norma Farmacológica: 13.1.4.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir allegada bajo radicado No. 20181097358.

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 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1 ACETAMINOFÉN JARABE 250 mg/5mL

Expediente : 20144980

Radicado : 20181093162

Fecha : 11/05/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombia Lafrancol S.A.S
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada 5 mL de jarabe contiene 250 mg de acetaminofén

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Analgésico: el acetaminofén está indicado para el manejo del dolor leve a moderado. Antipirético

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén (paracetamol) o alguno de los constituyentes de la formulación

Precauciones y Advertencias:

Advertencia hepática:

Este producto contiene acetaminofén. Puede ocurrir daño hepático grave si se toma:

- Más de la concentración máxima diaria indicada en la guía de dosificación para 24 horas. (Ver dosificación y grupo etario).
- Con otros fármacos que también contienen acetaminofén
- Alergia: El acetaminofén puede causar reacciones cutáneas graves. Los síntomas pueden incluir:
- enrojecimiento de la piel • ampollas • sarpullido

Si ocurre una reacción de la piel, suspenda el medicamento y busque la ayuda médica inmediata.

No utilice:

- Ningún otro medicamento que contenga acetaminofén (con receta o sin receta). Si no está seguro si un medicamento contiene acetaminofén, consulte con su médico.
- Si ha tenido alguna vez una reacción alérgica a este producto o cualquiera de sus ingredientes.
- Antecedentes de enfermedades hepáticas o renales.
- Está tomando warfarina
- No exceder la dosis recomendada

Suspender el medicamento y consultar con un médico si:

- El dolor empeora o dura más de 5 días.
- La fiebre empeora o dura más de 3 días.

- Aparecen nuevos síntomas.
- En alcohólicos crónicos no tomar más de 2 g/día.

Reacciones Adversas:

Son poco frecuentes. Se han reportado anafilaxia, reacciones de hipersensibilidad en piel, exantemas, edema angioneurótico, Stevens-Johnson, hepatopatía; nefropatía; espasmo bronquial en personas con antecedentes de hipersensibilidad a otros AINE

Interacciones: La administración concomitante de acetaminofén y warfarina y/o cumarinas puede incrementar los niveles de éste último y por lo tanto el riesgo de sangrado.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis máxima total diaria recomendada es de 60 mg/kg, la cual deber ser dividida en dosis de 10 a 15 mg/kg de peso, distribuidas en las 24 horas.

En niños:

10 a 15 mg/kg por vía oral, cada 6 horas según sea necesario para no exceder 5 dosis en 24 horas.

Según el peso y edad:

Niños de 8,2 a 10,8 kg (12 a 23 meses): 125 mg, es decir 2,5 mL por vía oral cada 6 horas según sea necesario. No exceder 5 dosis en 24 horas.

Niños de 10,9 a 16,3 kg (2 a 3 años): 150 mg, es decir 3 mL por vía oral cada 4 a 6 horas, según sea necesario. No exceder 5 dosis en 24 horas.

Niños de 16,4 a 21,7 kg (4 a 5 años): 200 mg, es decir 4 mL por vía oral cada 6 horas, según sea necesario. No exceder 5 dosis en 24 horas.

Niños de 21,8 a 27,2 kg (6 a 8 años): 300 mg, es decir 6 mL por vía oral cada 6 horas según sea necesario. No exceder 5 dosis en 24 horas.

Niños de 27,3 a 32,6 kg (9 a 10 años): 350 mg, es decir 7 mL por vía oral cada 6 horas, según sea necesario. No exceder 5 dosis en 24 horas.

NOTA: En caso de sobredosificación, sintomática o no, se debe administrar de manera urgente N-acetil cisteína o Metionina.

Historial comercial: Ésta concentración de 250 mg en 5 mL se encuentra aprobada en nuestro país, en suspensión, pero no en jarabe.

Condición de venta: Venta Libre

Solicitud: El interesado solicita ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de la Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica e Inclusión en Normas Farmacológicas

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

Composición: Cada 5 mL de jarabe contiene 250 mg de acetaminofén

Forma farmacéutica: Jarabe

Indicaciones: Analgésico: el acetaminofén está indicado para el manejo del dolor leve a moderado. Antipirético

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén (paracetamol) o alguno de los constituyentes de la formulación

Precauciones y Advertencias:

Advertencia hepática:

Este producto contiene acetaminofén. Puede ocurrir...

Daño hepático grave si se toma:

- Más de la concentración máxima diaria indicada en la guía de dosificación para 24 horas. (Ver dosificación y grupo etario).
- Con otros fármacos que también contienen acetaminofén
- **Alergia:** El acetaminofén puede causar reacciones cutáneas graves. Los síntomas pueden incluir:
 - enrojecimiento de la piel • ampollas • sarpullido

Si ocurre una reacción de la piel, suspenda el medicamento y busque la ayuda médica inmediata.

No utilice:

- Ningún otro medicamento que contenga acetaminofén (con receta o sin receta). Si no está seguro si un medicamento contiene acetaminofén, consulte con su médico.
- Si ha tenido alguna vez una reacción alérgica a este producto o cualquiera de sus ingredientes.
- Antecedentes de enfermedades hepáticas o renales.

- Está tomando warfarina
- No exceder la dosis recomendada

Suspender el medicamento y consultar con un médico si:

- El dolor empeora o dura más de 5 días.
- La fiebre empeora o dura más de 3 días.
- Aparecen nuevos síntomas.
- En alcohólicos crónicos no tomar más de 2 g/día.

Reacciones Adversas:

Son poco frecuentes. Se han reportado anafilaxia, reacciones de hipersensibilidad en piel, exantemas, edema angioneurótico, Stevens-Johnson, hepatopatía; nefropatía; espasmo bronquial en personas con antecedentes de hipersensibilidad a otros AINE

Interacciones: La administración concomitante de acetaminofén y warfarina y/o cumarinas puede incrementar los niveles de éste último y por lo tanto el riesgo de sangrado.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis máxima total diaria recomendada es de 60 mg/kg, la cual deber ser dividida en dosis de 10 a 15 mg/kg de peso, distribuidas en las 24 horas.

En niños:

10 a 15 mg/kg por vía oral, cada 6 horas según sea necesario para no exceder 5 dosis en 24 horas.

Según el peso y edad:

Niños de 8,2 a 10,8 kg (12 a 23 meses): 125 mg, es decir 2,5 mL por vía oral cada 6 horas según sea necesario. No exceder 5 dosis en 24 horas.

Niños de 10,9 a 16,3 kg (2 a 3 años): 150 mg, es decir 3 mL por vía oral cada 4 a 6 horas, según sea necesario. No exceder 5 dosis en 24 horas.

Niños de 16,4 a 21,7 kg (4 a 5 años): 200 mg, es decir 4 mL por vía oral cada 6 horas, según sea necesario. No exceder 5 dosis en 24 horas.

Niños de 21,8 a 27,2 kg (6 a 8 años): 300 mg, es decir 6 mL por vía oral cada 6 horas según sea necesario. No exceder 5 dosis en 24 horas.

Niños de 27,3 a 32,6 kg (9 a 10 años): 350 mg, es decir 7 mL por vía oral cada 6 horas, según sea necesario. No exceder 5 dosis en 24 horas.

NOTA: En caso de sobredosificación, sintomática o no, se debe administrar de manera urgente N-acetil cisteína o Metionina.

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.

3.1.5.2. HIDROCODONA 5mg + PARACETAMOL 325mg

Expediente : 20145149
Radicado : 20181096123
Fecha : 16/05/2018
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Procaps S.A.

Composición: Cada cápsula de gelatina blanda contiene 5 mg de Hidrocodona y 325 mg de Paracetamol

Forma farmacéutica: Cápsula de gelatina blanda

Indicaciones: Alivio de dolor moderado hasta moderadamente severo

Contraindicaciones: Este producto no deberá administrarse en pacientes con hipersensibilidad previa a la Hidrocodona o acetaminofén. Los pacientes que conocen como hipersensibles a otros opioides pueden exhibir sensibilidad cruzada a la hidrocodona.

Precauciones y Advertencias:

Precauciones:

General: pacientes de riesgo especial. Como con cualquier agente analgésico narcótico, las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén deberían 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. Debe seguirse las

precauciones recomendadas y la posibilidad de depresión respiratoria debe tenerse presente.

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.

Información para pacientes / cuidadores. No tome tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén USP si usted es alérgico a cualquiera de sus ingredientes o si desarrolla signos de alergia tales como sarpullido o dificultad para respirar suspenda la toma de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén USP y acuda de manera inmediata al médico tratante. No tome más de 4000 miligramos de acetaminofén por día. Llame a su médico si tomó más de la dosis recomendada. Hidrocodona, como todos los narcóticos, puede impedir la capacidad mental y/o físicas requeridas para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas tales como conducir un auto u operar máquinas; se debe advertir a los pacientes en caso de realizar alguna de estas actividades. El consumo de alcohol y otros depresores del SNC pueden producir una depresión del SNC adictiva, cuando se combinan con este producto, por lo cual debe evitarse la combinación de estas sustancias. Hidrocodona puede generar hábito. Los pacientes deberían tomar el medicamento solamente por el período prescrito, en las cantidades prescritas, y no de forma más frecuente a la ordenada.

Ensayos de laboratorio: En pacientes con enfermedad renal o hepática severa, los efectos de la terapia deben monitorearse con pruebas en serie de control de la función renal y/o hepática.

Carcinogénesis, mutagénesis, impedimento de la fertilidad: No se ha llevado a cabo ningún estudio adecuado en animales para determinar si la hidrocodona o el acetaminofén tienen algún potencial para carcinogénesis, mutagénesis, o impedimento de la fertilidad.

Embarazo: efectos teratogénicos: Embarazo categoría C. No hay ningún estudio adecuado y bien controlado en mujeres embarazadas. Las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén, deben utilizarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Efectos no teratogénicos: Bebés que nacieron de madres que habían tomado opioides regularmente antes del parto serán físicamente dependientes. Los signos de abstinencia incluyen irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos

hiperactivos, tasa respiratoria incrementada, heces incrementadas, estornudos, bostezos, vómito y fiebre. La intensidad del síndrome no siempre se correlaciona con la duración del uso o dosis de opioide materno. No hay un consenso sobre el mejor método de manejo de la abstinencia.

Trabajo de parto y parto: 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.

Madres lactantes: Acetaminofén se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades, pero el significado de sus efectos sobre los infantes lactantes no es conocido. No se conoce si la hidrocodona se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana y debido al potencial de graves reacciones adversas en los infantes lactantes a partir de hidrocodona y acetaminofén, debería tomarse una decisión con respecto a discontinuar la lactancia o discontinuar el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Uso pediátrico: La seguridad y efectividad en la población pediátrica no se ha establecido.

Uso geriátrico: Estudios clínicos de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén no incluyeron suficientes sujetos con edad de 65 y mayores para determinar si responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y más jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente anciano debería ser cautelosa, usualmente comenzando en el extremo bajo del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de función hepática, renal o cardíaca disminuida, y de enfermedad concomitante u otra terapia con medicamentos. Se conoce que la hidrocodona y los principales metabolitos del acetaminofén se excretan sustancialmente por el riñón, así que el riesgo de reacciones tóxicas puede ser mayor en pacientes con función renal impedida debido a la acumulación del compuesto original y/o sus metabolitos en el plasma, debido a que es más probable que los pacientes ancianos presenten función renal disminuida, debería tenerse cuidado en la selección de dosis y sería útil monitorear la función renal. Hidrocodona puede causar confusión y sobre sedación en los ancianos; en los pacientes ancianos generalmente debería iniciarse con dosis bajas de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén con monitorización continua.

Advertencias:

Hepatotoxicidad 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. La ingesta excesiva de acetaminofén puede ser intencional para auto infligirse daño o no intencional a medida que los pacientes intentan obtener mayor alivio del dolor o sin conocimiento toman otros productos que contienen acetaminofén. El riesgo de falla hepática aguda es mayor en individuos con enfermedad hepática subyacente y en individuos que ingieren alcohol mientras toman acetaminofén. Instruya a los pacientes a buscar acetaminofén o APAP en las etiquetas de los empaques y no utilizar más de un producto que contenga acetaminofén. Indique a los pacientes buscar atención médica inmediatamente después de la ingesta de más de 4000 mg de acetaminofén por día, aún si se sienten bien.

Hipersensibilidad / anafilaxis: Se han presentado informes post mercadeo de hipersensibilidad y anafilaxis asociados con el uso de acetaminofén. Señales críticas incluyen inflamación de la cara, boca y garganta, dificultad respiratoria, urticaria, rash, prurito y vómito. Los reportes de anafilaxis potencialmente fatal que requiere atención médica de emergencia son poco frecuentes. Se debe indicar al paciente que las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén USP deberán ser inmediatamente suspendidas y deberá buscar cuidado médico si experimenta alguno de estos síntomas. No prescriba tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén USP a pacientes con alergia al acetaminofén.

Depresión respiratoria: La ingesta de dosis altas o pacientes sensibles, la hidrocodona puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis por la acción directa sobre el tallo cerebral, centro respiratorio del cuerpo. La hidrocodona también puede afectar el centro que controla el ritmo respiratorio, y puede producir respiración irregular y periódica.

Lesión craneana y aumento de la presión intracraneal: Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad para elevar la presión del fluido cerebroespinal pueden aumentarse marcadamente en presencia del 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 daños craneanos.

Condiciones abdominales agudas: La administración de narcóticos puede enmascarar el diagnóstico o curso clínico de pacientes con condiciones abdominales agudas.

Mal uso, abuso y desviación de opioides: Las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén contienen hidrocodona, un agonista opioide, que se clasifica como una sustancia controlada en la lista III. Los agonistas opioides tienen el potencial de abuso y son buscados por toxicómanos, además las personas con enfermedades adictivas, están sujetos a desviación. Las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén se pueden abusar de una manera similar a otros agonistas opioides, de forma legal o ilícita. Esto debería considerarse al prescribir o dispensar las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén en situaciones en las cuales el médico o el farmacéutico estén preocupados por el aumento del uso indebido, abuso o desviación.

Reacciones Adversas: Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son aturdimiento, mareos, sedación, náuseas y vómitos. Estos efectos parecen ser más prominentes en pacientes ambulatorios que en pacientes no ambulatorios, y algunas de estas reacciones adversas pueden aliviarse si el paciente se acuesta.

Otras reacciones adversas incluyen:

- Sistema Nervioso Central: Somnolencia, enturbiamiento mental, letargo, deterioro del rendimiento mental y físico, ansiedad, miedo, disforia, dependencia psíquica, cambios de humor.
- Sistema Gastrointestinal: La administración prolongada de NORCO® puede producir estreñimiento.
- Sistema genitourinario: se han notificado casos de espasmos ureterales, espasmos de los esfínteres vesicales y retención urinaria con opiáceos.
- Depresión respiratoria: el bitartrato de hidrocodona puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis al actuar directamente sobre el centro respiratorio del tallo encefálico.
- Sentidos especiales: se han informado casos de discapacidad auditiva o pérdida permanente predominantemente en pacientes con sobredosis crónica.
- Dermatológico: erupción cutánea, prurito.

Los siguientes efectos adversos del medicamento pueden tenerse en cuenta como posibles efectos del paracetamol: reacciones alérgicas, erupción cutánea, trombocitopenia, agranulocitosis.

Insuficiencia Suprarrenal: Deficiencia de andrógenos

El uso crónico de opiáceos puede influir en el eje hipotalámico-pituitario-gonadal, lo que lleva a una deficiencia de andrógenos que puede manifestarse como síntomas de hipogonadismo, como impotencia, disfunción eréctil o amenorrea. El papel causal de los opiáceos en el síndrome de hipogonadismo se desconoce porque los diversos factores estresantes médicos, físicos, de estilo de vida y psicológicos que pueden influir en los niveles de la hormona gonadal no se han controlado adecuadamente en los estudios realizados hasta la fecha. Los pacientes que presentan síntomas de deficiencia de andrógenos deben someterse a una evaluación de laboratorio.

Interacciones:

Interacciones con medicamentos: Los pacientes que reciben otros analgésicos narcóticos, antihistamínicos, anti psicóticos, agentes ansiolíticos u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol) de forma concomitante con las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén pueden exhibir una depresión del SNC adictiva. Cuando se contempla terapia combinada, la dosis de uno o ambos agentes deben reducirse.

El uso de inhibidores de la MAO o antidepresivos tricíclicos con preparaciones de hidrocodona puede incrementar el efecto del antidepresivo de la hidrocodona.

Interacciones medicamento / ensayo de laboratorio: Acetaminofén puede producir resultados de ensayos falsos positivos para el ácido 5-hidroxiindolacético urinario.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis debe ajustarse de acuerdo con la gravedad del dolor y la respuesta del paciente. Como, debe tenerse en cuenta que la intolerancia a la hidrocodona puede desarrollarse con el uso continuado y que la incidencia de efectos adversos está relacionada con la dosis.

La dosis habitual en adultos es de una o dos tabletas cada cuatro o seis horas según sea necesario para el dolor. La dosis diaria total no debe exceder las 8 tabletas

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva Forma Farmacéutica
- Inclusión en Normas Farmacológicas

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

Composición: Cada cápsula de gelatina blanda contiene 5 mg de hidrocodona y 325 mg de paracetamol

Forma farmacéutica: Cápsula de gelatina blanda

Indicaciones: Alivio de dolor moderado hasta moderadamente severo

Contraindicaciones: Este producto no deberá administrarse en pacientes con hipersensibilidad previa a la Hidrocodona o acetaminofén. Los pacientes que conocen como hipersensibles a otros opioides pueden exhibir sensibilidad cruzada a la hidrocodona.

Precauciones y Advertencias:

Precauciones:

General: pacientes de riesgo especial. Como con cualquier agente analgésico narcótico, las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén deberían 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. Debe seguirse las precauciones recomendadas y la posibilidad de depresión respiratoria debe tenerse presente.

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.

Información para pacientes / cuidadores. No tome tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén USP si usted es alérgico a cualquiera de sus

ingredientes o si desarrolla signos de alergia tales como sarpullido o dificultad para respirar suspenda la toma de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén USP y acuda de manera inmediata al médico tratante. No tome más de 4000 miligramos de acetaminofén por día. Llame a su médico si tomó más de la dosis recomendada. Hidrocodona, como todos los narcóticos, puede impedir la capacidad mental y/o físicas requeridas para el desempeño de tareas potencialmente peligrosas tales como conducir un auto u operar máquinas; se debe advertir a los pacientes en caso de realizar alguna de estas actividades. El consumo de alcohol y otros depresores del SNC pueden producir una depresión del SNC adictiva, cuando se combinan con este producto, por lo cual debe evitarse la combinación de estas sustancias. Hidrocodona puede generar hábito. Los pacientes deberían tomar el medicamento solamente por el período prescrito, en las cantidades prescritas, y no de forma más frecuente a la ordenada.

Ensayos de laboratorio: En pacientes con enfermedad renal o hepática severa, los efectos de la terapia deben monitorearse con pruebas en serie de control de la función renal y/o hepática.

Carcinogénesis, mutagénesis, impedimento de la fertilidad: No se ha llevado a cabo ningún estudio adecuado en animales para determinar si la hidrocodona o el acetaminofén tienen algún potencial para carcinogénesis, mutagénesis, o impedimento de la fertilidad.

Embarazo: efectos teratogénicos: Embarazo categoría C. No hay ningún estudio adecuado y bien controlado en mujeres embarazadas. Las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén, deben utilizarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Efectos no teratogénicos: Bebés que nacieron de madres que habían tomado opioides regularmente antes del parto serán físicamente dependientes. Los signos de abstinencia incluyen irritabilidad y llanto excesivo, temblores, reflejos hiperactivos, tasa respiratoria incrementada, heces incrementadas, estornudos, bostezos, vómito y fiebre. La intensidad del síndrome no siempre se correlaciona con la duración del uso o dosis de opioide materno. No hay un consenso sobre el mejor método de manejo de la abstinencia.

Trabajo de parto y parto: 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.

Madres lactantes: Acetaminofén se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades, pero el significado de sus efectos sobre los infantes lactantes no es conocido. No se conoce si la hidrocodona se excreta en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana y debido al potencial de graves reacciones adversas en los infantes lactantes a partir de hidrocodona y acetaminofén, debería tomarse una decisión con respecto a discontinuar la lactancia o discontinuar el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Uso pediátrico: La seguridad y efectividad en la población pediátrica no se ha establecido.

Uso geriátrico: Estudios clínicos de las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén no incluyeron suficientes sujetos con edad de 65 y mayores para determinar si responden de forma diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no identificó diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y más jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente anciano debería ser cautelosa, usualmente comenzando en el extremo bajo del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de función hepática, renal o cardíaca disminuida, y de enfermedad concomitante u otra terapia con medicamentos. Se conoce que la hidrocodona y los principales metabolitos del acetaminofén se excretan sustancialmente por el riñón, así que el riesgo de reacciones tóxicas puede ser mayor en pacientes con función renal impedida debido a la acumulación del compuesto original y/o sus metabolitos en el plasma, debido a que es más probable que los pacientes ancianos presenten función renal disminuida, debería tenerse cuidado en la selección de dosis y sería útil monitorear la función renal. Hidrocodona puede causar confusión y sobre sedación en los ancianos; en los pacientes ancianos generalmente debería iniciarse con dosis bajas de tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén con monitorización continua.

Advertencias:

Hepatotoxicidad 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. La ingesta excesiva de acetaminofén puede ser intencional para auto infligirse daño o no intencional a medida que los pacientes intentan obtener mayor alivio del dolor o sin conocimiento toman otros productos que contienen acetaminofén. El riesgo de falla hepática aguda es mayor en individuos con enfermedad hepática subyacente y en individuos que ingieren alcohol mientras toman acetaminofén. Instruya a los pacientes a buscar acetaminofén o APAP en las etiquetas de los empaques y no utilizar más de un producto que contenga acetaminofén. Indique a los pacientes buscar atención médica inmediatamente después de la ingesta de más de 4000 mg de acetaminofén por día, aún si se sienten bien.

Hipersensibilidad / anafilaxis: Se han presentado informes post mercadeo de hipersensibilidad y anafilaxis asociados con el uso de acetaminofén. Señales críticas incluyen inflamación de la cara, boca y garganta, dificultad respiratoria, urticaria, rash, prurito y vómito. Los reportes de anafilaxis potencialmente fatal que requiere atención médica de emergencia son poco frecuentes. Se debe indicar al paciente que las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén USP deberán ser inmediatamente suspendidas y deberá buscar cuidado médico si experimenta alguno de estos síntomas. No prescriba tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén USP a pacientes con alergia al acetaminofén.

Depresión respiratoria: La ingesta de dosis altas o pacientes sensibles, la hidrocodona puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis por la acción directa sobre el tallo cerebral, centro respiratorio del cuerpo. La hidrocodona también puede afectar el centro que controla el ritmo respiratorio, y puede producir respiración irregular y periódica.

Lesión craneana y aumento de la presión intracraneal: Los efectos depresores respiratorios de los narcóticos y su capacidad para elevar la presión del fluido cerebroespinal pueden aumentarse marcadamente en presencia del 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 daños craneanos.

Condiciones abdominales agudas: La administración de narcóticos puede enmascarar el diagnóstico o curso clínico de pacientes con condiciones abdominales agudas.

Mal uso, abuso y desviación de opioides: Las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén contienen hidrocodona, un agonista opioide, que se clasifica como una sustancia controlada en la lista III. Los agonistas opioides tienen el potencial de abuso y son buscados por toxicómanos, además las personas con enfermedades adictivas, están sujetos a desviación. Las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén se pueden abusar de una manera similar a otros agonistas opioides, de forma legal o ilícita. Esto debería considerarse al prescribir o dispensar las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén en situaciones en las cuales el médico o el farmacéutico estén preocupados por el aumento del uso indebido, abuso o desviación.

Reacciones Adversas: Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son aturdimiento, mareos, sedación, náuseas y vómitos. Estos efectos parecen ser más prominentes en pacientes ambulatorios que en pacientes no ambulatorios, y algunas de estas reacciones adversas pueden aliviarse si el paciente se acuesta.

Otras reacciones adversas incluyen:

- **Sistema Nervioso Central:** Somnolencia, enturbiamiento mental, letargo, deterioro del rendimiento mental y físico, ansiedad, miedo, disforia, dependencia psíquica, cambios de humor.
- **Sistema Gastrointestinal:** La administración prolongada de NORCO® puede producir estreñimiento.
- **Sistema genitourinario:** se han notificado casos de espasmos ureterales, espasmos de los esfínteres vesicales y retención urinaria con opiáceos.
- **Depresión respiratoria:** el bitartrato de hidrocodona puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis al actuar directamente sobre el centro respiratorio del tallo encefálico.
- **Sentidos especiales:** se han informado casos de discapacidad auditiva o pérdida permanente predominantemente en pacientes con sobredosis crónica.
- **Dermatológico:** erupción cutánea, prurito.

Los siguientes efectos adversos del medicamento pueden tenerse en cuenta como posibles efectos del paracetamol: reacciones alérgicas, erupción cutánea, trombocitopenia, agranulocitosis.

Insuficiencia Suprarrenal: Deficiencia de andrógenos

El uso crónico de opiáceos puede influir en el eje hipotalámico-pituitario-gonadal, lo que lleva a una deficiencia de andrógenos que puede manifestarse como síntomas de hipogonadismo, como impotencia, disfunción eréctil o amenorrea. El papel causal de los opiáceos en el síndrome de hipogonadismo se desconoce porque los diversos factores estresantes médicos, físicos, de estilo de vida y psicológicos que pueden influir en los niveles de la hormona gonadal no se han controlado adecuadamente en los estudios realizados hasta la fecha. Los pacientes que presentan síntomas de deficiencia de andrógenos deben someterse a una evaluación de laboratorio.

Interacciones:

Interacciones con medicamentos: Los pacientes que reciben otros analgésicos narcóticos, antihistamínicos, anti psicóticos, agentes ansiolíticos u otros depresores del SNC (incluyendo alcohol) de forma concomitante con las tabletas de bitartrato de hidrocodona y acetaminofén pueden exhibir una depresión del SNC adictiva. Cuando se contempla terapia combinada, la dosis de uno o ambos agentes deben reducirse.

El uso de inhibidores de la MAO o antidepresivos tricíclicos con preparaciones de hidrocodona puede incrementar el efecto del antidepresivo de la hidrocodona.

Interacciones medicamento / ensayo de laboratorio: Acetaminofén puede producir resultados de ensayos falsos positivos para el ácido 5-hidroxiindolacético urinario.

Vía de administración: Oral

La dosis es únicamente la siguiente, teniendo en cuenta el llamado a revisión de oficio del Acta No.03 de 2014, numeral 3.6.1.,

Dosificación y Grupo etario:

La dosis debe ajustarse de acuerdo con la gravedad del dolor y la respuesta del paciente. Como, debe tenerse en cuenta que la intolerancia a la hidrocodona puede desarrollarse con el uso continuado y que la incidencia de efectos adversos está relacionada con la dosis.

La dosis recomendada en adultos es de una cápsula cada seis horas y si es necesario aumentar a una cápsula cada cuatro horas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.3.0.0.N30

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

3.1.5.3 GRANULADO DE CETILPIRIDINA CLORURO + BENCIDAMINA CLORHIDRATO

Expediente : 20145216
Radicado : 20181097330
Fecha : 17/05/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada sobre contiene 1 mg de Cetilpiridina Cloruro y 3mg de Bencidamina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Granulado

Indicaciones: Antiinflamatorio, Analgésico y Antiséptico Bucofaríngeo

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes de la fórmula. La seguridad de uso durante el embarazo y la lactancia no se ha establecido.

Precauciones y Advertencias: Si persisten los síntomas, se recomienda suspender el tratamiento y consultar con el médico o en caso de presentar otros síntomas

adicionales tales como dolor de cabeza, fiebre, vómito, y/o dificultad respiratoria. No se recomienda su uso en menores de 6 años

Reacciones Adversas:

Bencidamina clorhidrato: Sus efectos adversos son leves, se han reportado entumecimiento o ardor de la mucosa oral. En raras ocasiones se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, fotosensibilidad y broncoespasmo.

Con relación al Cloruro de cetilpiridinio son pocos los reportes de efectos secundarios. La seguridad y eficacia de bencidamina clorhidrato y el cloruro de cetilpiridinio son conocidas, así como su perfil de seguridad. (FDA Report)

Interacciones: No descritas

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos y niños mayores de 12 años: colocar en la boca para disolución 1 sobre 3 a 4 veces al día. Niños de 6 a 12 años: colocar en la boca para disolución 1 sobre 3 veces al día. Dosis máxima adultos: 8 sobres al día y dosis máxima niños: 5 sobre al día.

Grupo etario: Pacientes mayores de 6 años

Historial comercial: En el mercado se encuentra la combinación de Cloruro de Cetilpiridina 1 mg más Clorhidrato de Bencidamina 3 mg, en tabletas masticables, aprobada mediante resolución Resolución No. 2014017049 de 6 de Junio de 2014 y con registro INVIMA 2014M-0015066 a laboratorios La Sante, e incluido en la normas farmacológicas No. 13.2.2.0.N80, las Actas No.51 de diciembre de 2013 numeral 3.1.4.5.y No. 2 de febrero de 2014 numeral 3.1.5.2 de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora

Condición de venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica de la nueva Forma Farmacéutica

- Inclusión en Normas Farmacológicas

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:

Composición: Cada sobre contiene 1 mg de Cetilpiridina Cloruro y 3mg de Bencidamina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Granulado

Indicaciones: Antiinflamatorio, Analgésico y Antiséptico Bucofaríngeo

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes de la fórmula. La seguridad de uso durante el embarazo y la lactancia no se ha establecido.

Precauciones y Advertencias: Si persisten los síntomas, se recomienda suspender el tratamiento y consultar con el médico o en caso de presentar otros síntomas adicionales tales como dolor de cabeza, fiebre, vómito, y/o dificultad respiratoria. No se recomienda su uso en menores de 6 años

Reacciones Adversas:

Bencidamina clorhidrato: Sus efectos adversos son leves, se han reportado entumecimiento o ardor de la mucosa oral. En raras ocasiones se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, fotosensibilidad y broncoespasmo.

Con relación al Cloruro de cetilpiridinio son pocos los reportes de efectos secundarios. La seguridad y eficacia de bencidamina clorhidrato y el cloruro de cetilpiridinio son conocidas, así como su perfil de seguridad. (FDA Report)

Interacciones: No descritas

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos y niños mayores de 12 años: colocar en la boca para disolución 1 sobre 3 a 4 veces al día. Niños de 6 a 12 años: colocar en la boca para

disolución 1 sobre 3 veces al día. Dosis máxima adultos: 8 sobres al día y dosis máxima niños: 5 sobre al día.

Grupo etario: Pacientes mayores de 6 años

Condición de venta: Venta Libre

Norma farmacológica: 13.2.2.0.N80

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. BECLOMETASONA 50mcg/DOSIS SOLUCIÓN PARA INHALACIÓN

Expediente : 19924207
Radicado : 2017154135/20181091053
Fecha : 09/05/2018
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Medispray Laboratories Pvt. Ltda

Composición: Cada dosis contiene Beclometasona Dipropionato 50mcg

Forma farmacéutica: Solución para inhalación

Indicaciones: Profilaxis en el tratamiento de asma bronquial

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

Precauciones y Advertencias: El tratamiento del asma debe seguir un programa gradual, siendo evaluada la respuesta del paciente mediante criterios clínicos y

pruebas de función pulmonar.

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

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

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

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

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

El tratamiento con Beclometasona no debe suspenderse repentinamente. Como con todos los corticosteroides inhalados, deberá tenerse especial cuidado en pacientes con tuberculosis activa o latente. Para reducir el riesgo de infección por *Cándida*, debe recomendarse a los pacientes que se enjuaguen la boca adecuadamente después de cada administración del fármaco.

Reacciones Adversas:

Sistema	Frecuentes >1/100 a < 1/10	Poco frecuentes >1/1.000 a <1/100	Desconocidos o Raros >1/10.000 a <1/1.000
Infecciones e infestaciones	Candidiasis en la boca y garganta		
Trastornos del sistema inmunológico		Erupción, urticaria, prurito, eritema	Angioedema, alteraciones respiratorias (disnea y/o broncoespasmo) y reacciones anafilácticas/anafilactoides
Trastornos oculares			Visión borrosa
Trastornos endocrinos			Síndrome de Cushing, aspecto cushingoide, supresión suprarrenal, retraso en el crecimiento de niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad, trastornos del sueño y cambios en el comportamiento, incluyendo hiperactividad psicomotora e irritabilidad (fundamentalmente en niños) Depresión, agresividad (predominantemente en niños)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Ronquera, irritación de garganta		Broncoespasmo paradójico

Interacciones:

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

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

Vía de administración: Inhalación bucal

Dosificación y Grupo etario:

Su uso es únicamente para ser administrado por inhalación oral. Para obtener buenos resultados se debe educar a los pacientes sobre modo de uso. Por ser solución no requiere agitarse antes de usarse. Se debe enjuagar la boca con agua después de su uso para remover el depósito de Beclometasona de la cavidad oral. La dosis diaria recomendada esta entre 40 a 80 mcg dos veces al día. Adultos y niños mayores de 12 años: 1 a 2 inhalaciones cada 12 horas. No exceder de 320 mcg dos veces al día como dosis máxima o según criterio médico.

Niños entre 4 y 12 años: Una inhalación cada 12 horas

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018004719 emitido con base en el concepto del Acta No. 04 de 2018 Numeral 3.1.5.1., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la Nueva Forma Farmacéutica
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Información para prescribir allegada mediante Radicado No. 20181091053 (Folio 24 a 30)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 04 de 2018 SEM, numeral 3.1.5.1., 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 dosis contiene Beclometasona Dipropionato 50mcg

Forma farmacéutica: Solución para inhalación

Indicaciones: Profilaxis en el tratamiento de asma bronquial

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, tuberculosis pulmonar: no se recomienda su administración en infecciones bronquiales agudas; si ello es necesario se debe hacer bajo una adecuada terapéutica antibiótica a pesar de la escasa o nula absorción del corticosteroide, se recomienda una rigurosa vigilancia médica con el fin de detectar la

presencia de nefritis, hipertensión arterial, diabetes y osteoporosis. No debe ser empleado como broncodilatador, no estando indicado para el alivio de broncoespasmo. No se debe administrar durante los primeros meses de embarazo

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

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

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

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

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

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

El tratamiento con Beclometasona no debe suspenderse repentinamente. Como con todos los corticosteroides inhalados, deberá tenerse especial cuidado en pacientes con tuberculosis activa o latente. Para reducir el riesgo de infección por Cándida, debe recomendarse a los pacientes que se enjuaguen la boca adecuadamente después de cada administración del fármaco.

Reacciones Adversas:

Sistema	Frecuentes >1/100 a < 1/10	Poco frecuentes >1/1.000 a <1/100	Desconocidos o Raros >1/10.000 a <1/1.000
Infecciones e infestaciones	Candidiasis en la boca y garganta		
Trastornos del sistema inmunológico		Erupción, urticaria, prurito, eritema	Angioedema, alteraciones respiratorias (disnea y/o broncoespasmo) y reacciones anafilácticas/anafilactoides
Trastornos oculares			Visión borrosa
Trastornos endocrinos			Síndrome de Cushing, aspecto cushingoide, supresión suprarrenal, retraso en el crecimiento de niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad, trastornos del sueño y cambios en el comportamiento, incluyendo hiperactividad psicomotora e irritabilidad (fundamentalmente en niños) Depresión, agresividad (predominantemente en niños)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Ronquera, irritación de garganta		Broncoespasmo paradójico

Interacciones:

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

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

Vía de administración: Inhalación bucal

Dosificación y Grupo etario:

Su uso es únicamente para ser administrado por inhalación oral. Para obtener buenos resultados se debe educar a los pacientes sobre modo de uso. Por ser solución no requiere agitarse antes de usarse. Se debe enjuagar la boca con agua después de su uso para remover el depósito de Beclometasona de la cavidad oral. La dosis diaria recomendada esta entre 40 a 80 mcg dos veces al día. Adultos y niños mayores de 12 años: 1 a 2 inhalaciones cada 12 horas. No exceder de 320 mcg dos veces al día como dosis máxima o según criterio médico.

Niños entre 4 y 12 años: Una inhalación cada 12 horas

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 16.3.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir allegada mediante Radicado No. 20181091053.

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.

3.1.5.5. DOLEX AVANZADO

Expediente : 20135848
Radicado : 2017156379/20181095946
Fecha : 16/05/2018
Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.
Fabricante : GlaxoSmithKline Dungarvan Ltd

Composición: CadaTableta Recubierta contiene 500mg de Acetaminofen

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Analgésico – Antipirético

Usos:

Tratamiento de la fiebre y del dolor de leve a moderado, incluyendo:

- Dolor de cabeza
- Dolor muscular
- Dolor de garganta
- Dolor musculoesquelético
- Fiebre y dolor después de la vacunación / inmunización
- Dolor después de procedimientos dentales / extracción dental
- Dolor dental
- Dolor de oído / Otolgia
- Dolor y fiebre asociados con infecciones del tracto respiratorio incluyendo gripas y resfriados

Contraindicaciones:

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

Precauciones y Advertencias:

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática, la cual puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. Pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia hepática o renal, deben consultar con el médico antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión; como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal, grandes consumidores crónicos de alcohol o que tienen sepsis.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

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

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

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

Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:

- 1 tableta (500 mg) de acetaminofén, cada 4-6 horas, según sea requerido.
- La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000 mg).

Sobredosis:

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 presenten síntomas de sobredosificación.

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

Antídoto: N-acetilcisteína o Metionina

Condición de venta: Venta Libre

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018004727 del 10/04/2018 emitido con base en el concepto del Acta No. 04 de 2018 Numeral 3.1.5.3., de la SEM, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la Nueva Forma Farmacéutica
- Inclusión en Normas Farmacológicas

- Información Para Prescribir Versión 02 (Mayo 2018) GDS V7.0
- Información para el consumidor Versión 02 (Mayo 2018) GDS V7.0 (esta información será usada para la generación de artes)

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.

3.1.5.6. METADONA CLORHIDRATO SOLUCIÓN ORAL AL 1%

Expediente : 20138657
Radicado : 20181110112
Fecha : 01/06/2018
Interesado : Unidad Administrativa Especial Fondo Nacional de Estupefacientes del Ministerio de Salud y Protección Social.

Composición: Cada mL de solución oral contiene 10 mg de clorhidrato de metadona

Forma Farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Para el tratamiento de desintoxicación de la adicción a los opioides (heroína u otros fármacos similares a la morfina).

Contraindicaciones: Pacientes depresión respiratoria significativa o asma bronquial severa o aguda en un ambiente no monitoreado o en ausencia de equipo de resucitación o sospecha o conocimiento de íleo paralítico o hipersensibilidad (por ejemplo anafilaxis) a la metadona o a cualquier otro ingrediente

Precauciones y Advertencias: La preparación no debe inyectarse. 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: 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, 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. 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. 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 cardiaca, uso concomitante de diuréticos, hipopotasemia, hipomagnesemia), una historia de anormalidades de conducción cardiaca, 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 metadona 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. Solamente inicie la terapia con metadona en pacientes a quienes el beneficio anticipado sobrepasa el riesgo de prolongación del intervalo QT y desarrollo de disritmias que han sido reportadas con altas dosis de metadona. El uso de metadona en pacientes ya conocidos por presentar un intervalo QT prolongado no se ha estudiado sistemáticamente.

Abuso potencial la metadona

La 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 local fiscalizadora de sustancias controladas en busca de información sobre cómo evitar y detectar el abuso o desviación de este producto.

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 la solución de metadona y cuando esta se administre de manera concomitante con otros medicamentos que depriman la respiración.

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 la solución de clorhidrato de metadona, 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, neurolépticos, otros opioides).

Al considerar el uso de la solución de metadona en un paciente que toma un depresor del SNC, valore la duración del uso del depresor del SNC y la respuesta del paciente, 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 benzodiacepinas. 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 la solución de metadona. Uso en pacientes con lesión o trauma craneoencefálico o presión intracraneal aumentada: monitoree los pacientes que toman la solución de metadona 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.

La metadona se contraindica en pacientes con íleo paralítico. Evite el uso 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. El 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 Clorhidrato de Metadona.

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 la solución, disminuya gradualmente la dosis. No suspenda abruptamente.

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 la metadona y conozcan cómo reaccionarán a la medicación.

Ingestión accidental

La ingestión accidental incluso de una sola dosis de solución oral de metadona, especialmente por niños, puede resultar en depresión respiratoria y muerte debido a una sobredosis. Mantenga la solución oral de metadona fuera del alcance de los niños para prevenir su ingestión accidental.

Síndrome de abstinencia neonatal de opioides

El síndrome de abstinencia neonatal de opioides es un desenlace esperado y tratable del uso prolongado de opioides durante el embarazo, bien sea por uso autorizado medicamento o ilícito. A diferencia del síndrome de abstinencia en adultos, el síndrome neonatal puede amenazar la vida si no es identificado y tratado en el neonato. Los profesionales de la salud deben observar a los recién nacidos en búsqueda de signos de este síndrome y tratarlos. Advierta a las mujeres en estado de embarazo que reciben tratamiento de la adicción con solución oral de metadona del riesgo de síndrome de abstinencia neonatal a opioides y garantice que el tratamiento apropiado estará disponible. Este riesgo debe ser sopesado frente al riesgo de no tratar la adicción el cual frecuentemente resulta en uso continuo o en recaídas del uso de opioides ilícitos y está asociado con malos resultados del embarazo.

Riesgo de Uso concomitante con inhibidores de citocromo P450 3A4, 2B6, 2C19, 2C9 o 2D6 o interrupción del uso de inductores de citocromo P450 3A4, 2B6, 2C19, 2C9.

El uso concomitante de metadona con inhibidores de los citocromos CYP3A4, CYP 2B6, CYP 2C19, CYP 2C9 o CYP 2D6 puede incrementar las

concentraciones plasmáticas de metadona, prolongar las reacciones adversas a opioides y puede causar depresión respiratoria potencialmente mortal, especialmente cuando se inicia un inhibidor después de que se ha alcanzado una dosis estable de metadona. De igual forma, la suspensión de la administración concomitante de inductores de CYP3A4, CYP 2B6, CYP 2C19, CYP 2C9 en pacientes tratados con metadona puede incrementar las concentraciones plasmáticas de metadona causando depresión respiratoria mortal. Considere una reducción de la dosis de metadona cuando se administre concomitantemente con inhibidores de CYP3A4, CYP 2B6, CYP 2C19, CYP 2C9 o CYP 2D6 o discontinuar los inductores de CYP3A4, CYP 2B6, CYP 2C19 o CYP 2C9 en los pacientes tratados con metadona y realice seguimiento continuo al paciente en intervalos frecuentes para detectar posibles signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

La adición de inductores de CYP3A4, CYP 2B6, CYP 2C19 o CYP 2C9 o la suspensión de la administración de inhibidores de CYP3A4, CYP 2B6, CYP 2C19, CYP 2C9 o CYP2D6 en pacientes tratados con metadona puede reducir las concentraciones plasmáticas de metadona, reduciendo la eficacia y/o puede generar síntomas de abstinencia en pacientes físicamente dependientes de metadona. Cuando se use metadona con inductores de CYP3A4, CYP 2B6, CYP 2C19 o CYP 2C9 o se discontinúen los inhibidores de CYP3A4, CYP 2B6, CYP 2C19, CYP 2C9 o CYP2D6, realice seguimiento del paciente para signos o síntomas de abstinencia a opioides y considere aumentar las dosis de metadona de ser necesario.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas se clasifican según sistema del organismo y frecuencia.

La siguiente convención ha sido utilizada para la clasificación de las reacciones adversas:

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 ($<1/10.000$, incluyendo casos aislados).

Trastornos cardíacos:

Frecuentes: Bradicardia, palpitaciones.

Raras: Paro cardíaco. También puede aparecer torsade de pointes a dosis altas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raras: Hemorragia

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Euforia, disforia, debilidad, cefalea, sedación, insomnio, agitación, desorientación, sensación de cabeza vacía, alteraciones visuales, mareos.

Trastornos oculares:

Frecuentes: Miosis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: Depresión respiratoria.

Raras: Paro respiratoria.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: Náuseas, vómitos, estreñimiento, xerostomía, anorexia.

Trastornos renales y urinarios:

Frecuentes: Retención urinaria y dificultad para orinar, efecto antidiurético.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: Sudoración excesiva, picor, urticaria, otras reacciones cutáneas, edema.

Raras: Urticaria hemorrágica.

Trastornos endocrinos:

Raras: La administración prolongada puede producir niveles elevados de prolactina.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: Rubefacción.

Poco frecuentes: Desvanecimientos, hipotensión ortostática y síncope.

Raras: Choque.

Trastornos hepatobiliares :

Frecuentes: Espasmos de las vías biliares.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Frecuentes: Reducción de la libido o impotencia sexual.

Interacciones:

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario:

Posología y forma de administración

Metadona se administra por vía oral.

Antes de su administración debe ser diluido con agua u otro líquido mínimo a 30mL o más.

Se recomiendan las dosis siguientes:

Adultos:

Tratamiento del síndrome de abstinencia a los narcóticos, tratamiento sustitutivo de mantenimiento de la dependencia a opioides.

La dosis se establecerá según el nivel de dependencia física del paciente.

Inicialmente, se administrará una dosis de 10-30 mg/día. En función de la respuesta clínica, la dosis podrá aumentarse hasta los 40-60 mg/día en el transcurso de 1 a 2 semanas, para evitar la aparición de síntomas de abstinencia o de intoxicación. La dosis de mantenimiento se sitúa en torno a los 60-100 mg/día, alcanzándose mediante incrementos sucesivos semanales de 10 mg/día. No es recomendable superar la dosis de 120 mg/día si no se dispone de la posibilidad de determinación de los niveles plasmáticos.

La dosis se administrará en 1 sola toma diaria.

La suspensión del tratamiento se llevará a cabo de manera gradual, mediante disminución paulatina de la dosis en cantidades de 5 a 10 mg.

Niños: la metadona no es apropiada para ser utilizada en niños.

Ancianos: Los ancianos y pacientes deteriorados pueden requerir dosis menores que las habituales.

Condición de venta: Control especial

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora revocatoria directa para la resolución No. 2018017604 en los siguientes aspectos:

- Artículo primero – “Ítem composición”, debe quedar de la siguiente forma:
Composición: Cada mL de solución oral contiene 10mg de Clorhidrato de metadona.
- Artículo segundo – Aprobar el inserto, que se allega mediante radicado No. 20181110112 el cual incluye la composición correcta y el nombre correcto del titular

Lo anterior, teniendo en cuenta que el interesado en la solicitud inicial de evaluación farmacológica solicitó en el nombre del producto una concentración diferente a la documentación soporte, por lo que se conceptuó respecto de la

concentración allegada en los soportes y no la concentración expresada en el nombre del producto

Adicionalmente se solicita indicar que el titular del trámite es: Unidad Administrativa Especial Fondo Nacional de Estupefacientes del Ministerio de Salud y Protección Social.

CONCEPTO: Revisada la dinformación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la concentración y la información farmacológica para el producto de la referencia como se encuentra en el presente concepto y no como se emitió en el Acta No. 08 de 2018 SEM, numeral 3.1.5.1., para el producto de la referencia:

Composición: Cada mL de solución oral contiene 10 mg de clorhidrato de metadona

Forma Farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Para el tratamiento de desintoxicación de la adicción a los opioides (heroína u otros fármacos similares a la morfina).

Contraindicaciones: Pacientes depresión respiratoria significativa o asma bronquial severa o aguda en un ambiente no monitoreado o en ausencia de equipo de resucitación o sospecha o conocimiento de íleo paralítico o hipersensibilidad (por ejemplo anafilaxis) a la metadona o a cualquier otro ingrediente

Precauciones y Advertencias: La preparación no debe inyectarse. 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: 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, 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. 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. 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 cardiaca 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 cardiaca, uso concomitante de diuréticos, hipopotasemia, hipomagnesemia), una historia de anormalidades de conducción cardiaca, 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 metadona 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. Solamente inicie la terapia con metadona en pacientes a quienes el beneficio anticipado sobrepasa el riesgo de prolongación del intervalo QT y desarrollo de disritmias que han sido reportadas con altas dosis de metadona. El uso de metadona en pacientes ya conocidos por presentar un intervalo QT prolongado no se ha estudiado sistemáticamente.

Abuso potencial la metadona

La 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 local fiscalizadora de sustancias controladas en busca de información sobre cómo evitar y detectar el abuso o desviación de este producto.

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 la solución de metadona y cuando esta se administre de manera concomitante con otros medicamentos que deprimen la respiración.

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 la solución de clorhidrato de metadona, 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, neurolépticos, otros opioides).

Al considerar el uso de la solución de metadona en un paciente que toma un depresor del SNC, valore la duración del uso del depresor del SNC y la respuesta del paciente, 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 benzodiacepinas. 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 la solución de metadona. Uso en pacientes con lesión o trauma craneoencefálico o presión intracraneal aumentada: monitoree los pacientes que toman la solución de metadona 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.

La metadona se contraindica en pacientes con íleo paralítico. Evite el uso 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. El 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 Clorhidrato de Metadona.

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 la solución, disminuya gradualmente la dosis. No suspenda abruptamente.

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 la metadona y conozcan cómo reaccionarán a la medicación.

Ingestión accidental

La ingestión accidental incluso de una sola dosis de solución oral de metadona, especialmente por niños, puede resultar en depresión respiratoria y muerte debido a una sobredosis. Mantenga la solución oral de metadona fuera del alcance de los niños para prevenir su ingestión accidental.

Síndrome de abstinencia neonatal de opioides

El síndrome de abstinencia neonatal de opioides es un desenlace esperado y tratable del uso prolongado de opioides durante el embarazo, bien sea por uso autorizado medicamento o ilícito. A diferencia del síndrome de abstinencia en adultos, el síndrome neonatal puede amenazar la vida si no es identificado y tratado en el neonato. Los profesionales de la salud deben observar a los recién nacidos en búsqueda de signos de este síndrome y tratarlos. Advierta a las mujeres en estado de embarazo que reciben tratamiento de la adicción con solución oral de metadona del riesgo de síndrome de abstinencia neonatal a opioides y garantice que el tratamiento apropiado estará disponible. Este riesgo debe ser sopesado frente al riesgo de no tratar la adicción el cual frecuentemente resulta en uso continuo o en

recaídas del uso de opioides ilícitos y está asociado con malos resultados del embarazo.

Riesgo de Uso concomitante con inhibidores de citocromo P450 3A4, 2B6, 2C19, 2C9 o 2D6 o interrupción del uso de inductores de citocromo P450 3A4, 2B6, 2C19, 2C9.

El uso concomitante de metadona con inhibidores de los citocromos CYP3A4, CYP 2B6, CYP 2C19, CYP 2C9 o CYP 2D6 puede incrementar las concentraciones plasmáticas de metadona, prolongar las reacciones adversas a opioides y puede causar depresión respiratoria potencialmente mortal, especialmente cuando se inicia un inhibidor después de que se ha alcanzado una dosis estable de metadona. De igual forma, la suspensión de la administración concomitante de inductores de CYP3A4, CYP 2B6, CYP 2C19, CYP 2C9 en pacientes tratados con metadona puede incrementar las concentraciones plasmáticas de metadona causando depresión respiratoria mortal. Considere una reducción de la dosis de metadona cuando se administre concomitantemente con inhibidores de CYP3A4, CYP 2B6, CYP 2C19, CYP 2C9 o CYP 2D6 o descontinuar los inductores de CYP3A4, CYP 2B6, CYP 2C19 o CYP 2C9 en los pacientes tratados con metadona y realice seguimiento continuo al paciente en intervalos frecuentes para detectar posibles signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

La adición de inductores de CYP3A4, CYP 2B6, CYP 2C19 o CYP 2C9 o la suspensión de la administración de inhibidores de CYP3A4, CYP 2B6, CYP 2C19, CYP 2C9 o CYP2D6 en pacientes tratados con metadona puede reducir las concentraciones plasmáticas de metadona, reduciendo la eficacia y/o puede generar síntomas de abstinencia en pacientes físicamente dependientes de metadona. Cuando se use metadona con inductores de CYP3A4, CYP 2B6, CYP 2C19 o CYP 2C9 o se descontinúen los inhibidores de CYP3A4, CYP 2B6, CYP 2C19, CYP 2C9 o CYP2D6, realice seguimiento del paciente para signos o síntomas de abstinencia a opioides y considere aumentar las dosis de metadona de ser necesario.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas se clasifican según sistema del organismo y frecuencia.

La siguiente convención ha sido utilizada para la clasificación de las reacciones adversas:

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, incluyendo casos aislados).

Trastornos cardiacos:

Frecuentes: Bradicardia, palpitaciones.

Raras: Paro cardiaco. También puede aparecer torsade de pointes a dosis altas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Raras: Hemorragia

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: Euforia, disforia, debilidad, cefalea, sedación, insomnio, agitación, desorientación, sensación de cabeza vacía, alteraciones visuales, mareos.

Trastornos oculares:

Frecuentes: Miosis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: Depresión respiratoria.

Raras: Paro respiratoria.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: Náuseas, vómitos, estreñimiento, xerostomía, anorexia.

Trastornos renales y urinarios:

Frecuentes: Retención urinaria y dificultad para orinar, efecto antidiurético.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: Sudoración excesiva, picor, urticaria, otras reacciones cutáneas, edema.

Raras: Urticaria hemorrágica.

Trastornos endocrinos:

Raras: La administración prolongada puede producir niveles elevados de prolactina.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: Rubefacción.

Poco frecuentes: Desvanecimientos, hipotensión ortostática y síncope.

Raras: Choque.

Trastornos hepatobiliares :

Frecuentes: Espasmos de las vías biliares.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Frecuentes: Reducción de la libido o impotencia sexual.

Interacciones:

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario :

Posología y forma de administración

Metadona se administra por vía oral.

Antes de su administración debe ser diluido con agua u otro líquido mínimo a 30mL o más.

Se recomiendan las dosis siguientes:

Adultos:

Tratamiento del síndrome de abstinencia a los narcóticos, tratamiento sustitutivo de mantenimiento de la dependencia a opioides.

La dosis se establecerá según el nivel de dependencia física del paciente.

Inicialmente, se administrará una dosis de 10-30 mg/día. En función de la respuesta clínica, la dosis podrá aumentarse hasta los 40-60 mg/día en el transcurso de 1 a 2 semanas, para evitar la aparición de síntomas de abstinencia o de intoxicación. La dosis de mantenimiento se sitúa en torno a los 60-100 mg/día, alcanzándose mediante incrementos sucesivos semanales de 10 mg/día. No es recomendable superar la dosis de 120 mg/día si no se dispone de la posibilidad de determinación de los niveles plasmáticos.

La dosis se administrará en 1 sola toma diaria.

La suspensión del tratamiento se llevará a cabo de manera gradual, mediante disminución paulatina de la dosis en cantidades de 5 a 10 mg.

Niños: la metadona no es apropiada para ser utilizada en niños.

Ancianos: Los ancianos y pacientes deteriorados pueden requerir dosis menores que las habituales.

Condición de venta: Control especial

Norma farmacología: 20.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20181110112 para el producto de la referencia.

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.

3.1.5.7. PAINLESS FIEBRE

Expediente : 20134162
Radicado : 2017138155/20181063862
Fecha : 04/04/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

Cada sachet contiene:

Acetaminofén granulado: Cada sachet contiene 125 mg de acetaminofén.

Acetaminofén granulado: cada sachet contiene 250 mg de acetaminofén

Acetaminofén granulado: Cada sachet contiene 325 mg de acetaminofén.

Forma farmacéutica: Granulado

Indicaciones: Analgésico: el acetaminofén está indicado para el manejo del dolor leve a moderado.

Antipirético

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al acetaminofén (paracetamol) o alguno de los constituyentes de la formulación.

Hipersensibilidad al acetaminofén o a los componentes del producto. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal o hepática

Precauciones y advertencias:

Advertencia hepática:

Este producto contiene acetaminofén. Puede ocurrir....

Daño hepático grave si se toma:

- Más de la concentración máxima diaria indicada en la guía de dosificación para 24 horas. (Ver dosificación y grupo etario).

- Con otros fármacos que también contienen acetaminofén

Alergia: El acetaminofén puede causar reacciones cutáneas graves. Los síntomas pueden incluir:

- enrojecimiento de la piel • ampollas • sarpullido

Si ocurre una reacción de la piel, suspenda el medicamento y busque la ayuda médica inmediata.

No utilice:

- Ningún otro medicamento que contenga acetaminofén (con receta o sin receta). Si no está seguro si un medicamento contiene acetaminofén, consulte con su médico.

- Si ha tenido alguna vez una reacción alérgica a este producto o cualquiera de sus ingredientes.

- Antecedentes de enfermedades hepáticas o renales.

- Está tomando warfarina

No exceder la dosis recomendada (vea la advertencia sobre dosis)

Suspender el medicamento y consultar con un médico si:

- El dolor empeora o dura más de 5 días.

- La fiebre empeora o dura más de 3 días.

- Aparecen nuevos síntomas.

En alcohólicos crónicos no tomar más de 2 g/día

Reacciones Adversas:

Son poco frecuentes. Se han reportado anafilaxia, reacciones de hipersensibilidad en piel, exantemas, edema angioneurótico, Stevens-Johnson, hepatopatía; nefropatía; espasmo bronquial en personas con antecedentes de hipersensibilidad a otros AINE.

Interacciones:

La administración concomitante de acetaminofén y warfarina y/o cumarinas puede incrementar los niveles de éste último y por lo tanto el riesgo de sangrado.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis máxima total diaria recomendada es de 60 mg/kg, la cual debe ser dividida en dosis que no superen cada una los 10 mg/kg por toma.

En niños:

10 mg/kg por vía oral, cada 4 a 6 horas según sea necesario para no exceder 6 dosis en 24 horas.

Según el peso y edad:

Niños de 8,2 a 10,8 kg (12 a 23 meses): 1 sachet de 125 mg por vía oral cada 6 horas según sea necesario. No exceder 6 dosis en 24 horas.

Niños de 10,9 a 16,3 kg (2 a 3 años): 1 sachet de 125 mg por vía oral cada 4 a 6 horas, según sea necesario. No exceder 6 dosis en 24 horas.

Niños de 16,4 a 21,7 kg (4 a 5 años): 1 sachet de 250 mg por vía oral cada 4 a 6 horas, según sea necesario. No exceder 6 dosis en 24 horas.

Niños de 21,8 a 27,2 kg (6 a 8 años): 1 sachet de 325 mg por vía oral cada 4 a 6 horas según sea necesario. No exceder 6 dosis en 24 horas.

Niños de 27,3 a 32,6 kg (9 a 10 años): 1 sachet de 325 mg por vía oral cada 4 a 6 horas, según sea necesario. No exceder 6 dosis en 24 horas.

Niños de 32,7 a 43,2 kg (11 a 12 años): 1 sachet por 325 mg vía oral cada 4 a 6 horas según sea necesario. No exceder 5 dosis en 24 horas.

NOTA: En caso de sobredosificación, sintomática o no, se debe administrar de manera urgente N-acetil cisteína o Metionina.

Condición de venta: Venta Libre

Historial comercial: Ésta forma farmacéutica (granulado en sachet) se comercializa en países como Chile bajo el nombre comercial de Xumadol®. En España está el paracetamol KERN PHARMA granulado. También en España están: el PARACETAMOL ALTER EFG Granulado efervescente; la COULDINA granulado; el GELOCATIL sobres contiene 500 mg de paracetamol en granulado. En Colombia se encuentran granulados en sachet, pero en mezclas para la gripa.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018003293 emitido con base en el concepto del Acta No. 07 de 2017 Numeral 3.1.5.1., con el fin de continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia e inclusión en Normas Farmacológicas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto debido a que la Sala mediante Acta No. 01 Primera Parte SEMNNIMB 2018, numeral 3.4.2., amplió el rango de dosificación pediátrico, al cual el interesado debe ajustarse.

3.1.6. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. XOLYXA®

Expediente : 20144981
Radicado : 20181093198
Fecha : 11/05/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S
Fabricante : Laboratorio Synthesis S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene Bosutinib Monohidrato equivalente a 400mg de Bosutinib

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica Cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+), en fase crónica (FC), fase acelerada (FA) o fase blástica (FB), tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa y para quienes Imatinib, Nilotinib y Dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o los excipientes. Insuficiencia hepática

Precauciones y Advertencias:

Alteraciones de la función hepática: Bosutinib se ha evidenciado que puede aumentar las transaminasas séricas (ALT, AST), principalmente al comienzo del tratamiento (3 primeros meses).

Por lo anterior es recomendable realizar pruebas de función hepática pre-tratamiento y sucesivamente cada mes, los tres primeros meses, y/o de acuerdo a criterio clínico.

Si se presenta aumento de transaminasas se deberá interrumpir temporalmente el Bosutinib y una vez se normalicen, reanudar, o a criterio clínico, suspenderlo definitiva.

Si el incremento en las transaminasas, se acompaña de aumentos simultáneos de bilirrubina, pueden indicar lesión hepática inducida por el fármaco.

El tratamiento con bosutinib se asocia con diarrea y vómito, entonces en los pacientes con estas condiciones clínicamente importantes, se debería tener precaución y solo administrarse según riesgo-beneficio. Además, se debe administrar un fármaco antidiarreico y/o antiemético con reposición de líquidos. Estos efectos son reversibles si se interrumpe temporalmente el Bosutinib o se reduce la dosis. Debe evitarse la administración simultánea de la domperidona, por potenciar la probabilidad de prolongar el QT e inducir arritmias del tipo “torsade de pointes”.

Mielosupresión: Bosutinib puede originar este cuadro con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Los recuentos sanguíneos semanales se requieren durante el primer mes, y luego mensualmente, o según criterio médico. Esta condición es igualmente reversible con la suspensión o reducción de la dosis.

Retención de líquidos: Puede asociarse esta condición con la administración del Bosutinib y se deberá monitorizar la aparición de derrame pleural o pericárdico, y edema pulmonar. Es igualmente reversible.

Lipasa sérica: Si se aumenta la lipasa y hay presencia de síntomas abdominales, el tratamiento debe interrumpirse y descartar pancreatitis.

Potencial proarrítmico: QT prolongado se ha observado en trazados EKG sin arritmia concomitante. Es necesario tener precaución en pacientes con antecedentes o riesgo de prolongación del QTc, y cardiopatía no controlada como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardiaca congestiva, angina inestable, bradicardia importante, o toma de medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT (azoles, antiarrítmicos etc). La hipocalemia o la hipomagnesemia potencian este efecto. Se recomienda monitorizar el EKG pre-tratamiento, y cuando a criterio médico se indique. Antes de administrar Bosutinib se corregirá, si es necesario, la hipopotasemia o la hipomagnesemia, monitorizando sus niveles periódicamente.

Insuficiencia renal: La administración prolongada del Bosutinib puede provocar disminución clínicamente importante de la función renal en pacientes con LMC. Se deberá entonces evaluar la función renal pre-tratamiento y supervisarla rigurosamente durante el mismo, vigilando estrechamente los pacientes con factores de riesgo para disfunción renal: uso de medicamentos con potencial nefrotóxico, como diuréticos, IECA, BRAs y AINEs.

Es deseable reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa. La creatinina se puede incrementar al inicio del tratamiento, e igualmente el (AUC) del Bosutinib en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa. Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores o inductores del CYP3A. Igualmente el consumo de Jugo de toronja).

Advertencias: Infecciones: El Bosutinib predispone a la aparición de infecciones bacterianas, micóticas, vírales o por protozoos.

1. Reacciones Adversas: Diarrea, náusea, dolor abdominal, vómito, trombocitopenia, neutropenia, anemia, fatiga, pirexia, cefalea, tos, rash. Puede ocurrir elevación de las transaminasas, bilirrubinas totales y fosfatasa alcalina como signos de hepatotoxicidad que es reversible una vez se discontinúa el bosutinib. Se ha reportado retención de fluidos que puede manifestarse como efusiones pleurales o pericárdicas, edema pulmonar o periférico

Interacciones: Inhibidores del CYP3A. Evitar el uso concomitante: ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, troleandomicina, claritromicina, telitromicina, boceprevir, telaprevir, mibefradilo, nefazodona, conivaptán, zumo de toronja.

Algunos inhibidores moderados del CYP3A son: fluconazol, darunavir, eritromicina, diltiazem, dronedarona, atazanavir, aprepitant, amprenavir, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, tofisopam, ciprofloxacino. Pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de bosutinib.

Inductores del CYP3A: Evitar el uso concomitante: rifampicina, fenitoína, carbamacepina, hierba de San Juan, rifabutina, fenobarbital o inductores moderados del CYP3A: bosentán, nafcilina, efavirenz, modafinilo, etravirina. Pueden disminuir la concentración plasmática de Bosutinib.

Inhibidores de bomba de protones (IBP): Considerar la alternativa de antiácidos, distanciando los momentos de administración (día-noche).

Antiarrítmicos y otras sustancias que pueden prolongar el intervalo QT: El Bosutinib debe usarse con precaución en los pacientes que tengan o que puedan presentar una prolongación del intervalo QT: antiarrítmicos como amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol. Otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, como: cloroquina, halofantrina, claritromicina, domperidona, haloperidol, metadona y moxifloxacino Estudios *in vitro* sugieren que el bosutinib podría aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos

que sean sustratos de la gp-P, tales como digoxina, colchicina, tacrolimus y quinidina; agentes quimioterápicos como etopósido, doxorubicina y vinblastina; medicamentos inmunosupresores; corticoides como dexametasona; antirretrovirales inhibidores de la proteasa y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación recomendada:

500 mg orales una vez al día con los alimentos. El tratamiento se debe continuar hasta que aparezca progresión de la enfermedad o intolerancia del paciente. Si han transcurrido 12 horas de olvido omitir esa dosis y tomar normalmente la dosis del día siguiente.

Dosis Escalonada:

Pacientes con respuesta hematológica adecuada en la semana 8 o citogenética en la semana 12, se puede considerar un aumento en la dosis a 600 mg una vez al día con las comidas, siempre y cuando no presenten reacciones adversas mayores, y que estén tomando 500 mg al día.

Ajustes de dosis cuando se presentan reacciones adversas no hematológicas:

Transaminasas hepáticas elevadas:

Si la elevación de las transaminasas hepáticas es mayor de 5 veces al límite superior normal (LSN), se debe suspender el BOSUTINIB hasta que la recuperación sea menor o igual a $2,5 \times$ LSN y entonces se reanudará a una dosis de 400 mg una vez al día. Se deberá discontinuar si la recuperación tarda más de 4 semanas.

Si la elevación de transaminasas es mayor o igual a 3 veces el LSN y ocurre simultáneamente con elevaciones de bilirrubina superior a $2 \times$ LSN y fosfatasa alcalina inferior a $2 \times$ LSN, se debe suspender el bosutinib.

Diarrea: Para CTCAE (por sus términos en inglés: Common Terminology Criteria for Adverse Events) de diarrea grado 3-4 (Grado 3: Severa o medicamento significativo pero que no amenaza la vida inmediatamente; indica o prolonga la hospitalización; induce discapacidad; limita el autocuidado. Grado 4: Amenaza la vida y requiere intervención urgente) (en el caso específico de diarrea: aumento mayor o igual a 7 deposiciones/día más de la línea de base/tratamiento previo), el bosutinib puede ser suspendido hasta que la recuperación este en un grado menor o igual a 1 (Grado: 1 Síntomas leves, que implican tan solo observación clínica o

diagnóstica; no está indicada la intervención). Una vez suceda esto el bosutinib puede reanudarse a una dosis de 400 mg una vez al día.

Por toxicidad no hematológica clínicamente significativa moderada o grave, se deberá suspender el bosutinib hasta que la toxicidad se haya resuelto; entonces considerar la reanudación del bosutinib a una dosis de 400 mg una vez al día. Si es clínicamente apropiado, considerar aumentar la dosis a 500 mg una vez al día.

Ajustes de la dosis para mielosupresión:

Se describen las reducciones de dosis por neutropenia y trombocitopenia severa o persistente a continuación.

Ajustes de dosis por neutropenia y trombocitopenia:

- Si el Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) es menor a $1000 \times 10^6/L$ o las plaquetas inferiores a $50.000 \times 10^6/L$: Suspender el Bosutinib hasta que el RAN sea mayor o igual a $1000 \times 10^6/L$ y las plaquetas sean mayores o iguales a $50.000 \times 10^6/L$.
- Si se produce recuperación dentro de las 2 semanas, reanudar el tratamiento con Bosutinib a la misma dosis.
- Si el hemograma se mantiene bajo durante más de 2 semanas después de su recuperación, reducir la dosis en 100 mg y reanudar el tratamiento.
- Si se repite la citopenia, reducir la dosis por un período adicional de 100 mg y reanudar el tratamiento.

Las dosis de menores de 300 mg/día no han sido evaluadas

Historial comercial: El principio activo Bosutinib, fue incluido en Normas Farmacológicas de Colombia desde el año 2015, y se autorizó su comercialización en junio de 2016, teniendo como indicación desde entonces el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica con cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+), en fase crónica (FC), fase acelerada (FA) o fase blástica (FB), tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa y para quienes Imatinib, Nilotinib y Dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Información para prescribir allegada mediante radicado 20181093198 (Folio 32 a 46)

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.

**3.1.6.2. ETONOGESTREL 0.120mg + ETINILESTRADIOL 0.015mg.
ANILLO VAGINAL**

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

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

Forma farmacéutica: Anillo Vaginal

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

Contraindicaciones:

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

- En caso de historia o actual angina de pecho o un accidente isquémico transitorio.

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

- Diabetes grave con lesión de los vasos sanguíneos,
- Tensión arterial alta de difícil control,
- Niveles muy altos de colesterol o triglicéridos, hiperhomocisteinemia.
- Migraña “con aura”.
- Historia o actual pancreatitis, asociada a hiperlipidemia.
- Historia o actual patología hepática.
- Historia o actual tumor benigno o maligno en el hígado.
- Antecedentes personales o familiares, factores de riesgo predisponentes o actual cáncer de mama o de los órganos genitales.
- Sangrado vaginal de origen desconocido.
- Consumo de medicamentos para el tratamiento de hepatitis C.
- Postparto inmediato.

Precauciones y Advertencias:

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

Se debe utilizar con precaución en las siguientes situaciones:

- Antecedente familiar de cáncer de mama.
- Epilepsia
- Ictericia o cálculos biliares
- Enfermedad Crohn o colitis ulcerosa
- Lupus eritematoso sistémico (LES)
- Síndrome urémico hemolítico (SUH).
- Anemia de células falciformes.
- Antecedentes familiares o personales de hipertrigliceridemia.
- Tromboflebitis superficial o várices.
- En caso de alguna enfermedad que apareció por primera vez o empeoró durante un embarazo o uso anterior de hormonas sexuales (por ejemplo, pérdida de oído, porfiria, herpes del embarazo, o corea de Sydenham, angioedema hereditario).

- Presencia o historia de cloasma. Se debe evitar la exposición excesiva a los rayos UV.
- Trastornos que dificulten el uso del anillo como estreñimiento, prolapso uterino o dispareunia.

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

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

No se recomienda su uso durante la lactancia.

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

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

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

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

Frecuentes: Pueden afectar hasta 1 de cada 10 mujeres.

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

- Expulsión del anillo

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

- Alteraciones de la vista, mareos
- Abdomen hinchado, vómitos, diarreas o estreñimiento
- Sensación de estar cansada, molesta o irritable, cambios de humor, cambios en el estado de ánimo
- Retención de líquidos en el cuerpo (edema)
- Infección de orina o de la vejiga
- Dificultad, dolor al orinar; urgencia de orinar. Necesidad de orinar más frecuente
- Problemas en las relaciones sexuales como dolor, sangrado o que la pareja note el anillo
- Aumento de la tensión arterial
- Aumento del apetito
- Dolor de espalda, calambres, dolor en las piernas o brazos
- Disminución de la sensibilidad en la piel
- Tensión o dolor en las mamas o aumento de tamaño; enfermedad fibroquística de la mama
- Inflamación del cuello del útero, pólipos que crecen en el cuello del útero, desplazamiento hacia la parte exterior de tejido del interior del cuello del útero (ectropión)
- Cambios en el periodo menstrual (más intensos, largos, irregulares o desaparecer), molestias en la pelvis, síndrome premenstrual, calambres uterinos
- Infección vaginal (por hongos o bacterias), quemazón, olor, dolor, molestias o sequedad de la vagina o vulva
- Pérdida de pelo, eczema, picor, erupción o sofocos
- Rotura del anillo

Raros: Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 mujeres.

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

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

- Cloasma
- Molestias en el pene de la pareja (irritación, erupción, picor)

- Se han notificado casos de cáncer de mama y tumores en el hígado en mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales combinados.

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

Estos incluyen los medicamentos utilizados para el tratamiento de:

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

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

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

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

Vía de administración: Vaginal

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración

- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Información para prescribir allegada mediante radicado 20181097347

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

3.1.6.3. Yael Bio

Expediente : 20145226
Radicado : 20181097405
Fecha : 17/05/2018
Interesado : Procaps S.A.
Fabricante : Procaps S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 2.0 mg de dienogest y 1.5mg de estradiol hemihidrato

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Anticoncepción hormonal

Contraindicaciones: No está indicado para pacientes con antecedentes de eventos trombóticos. Este medicamento debe suspenderse al menos cuatro semanas antes y dos semanas después de una cirugía mayor para disminuir el riesgo de eventos trombóticos. Los pacientes con otras afecciones que aumentan el riesgo de eventos trombóticos (p. Ej., Hipertensión no controlada y dislipidemia incontrolada) no deben tomar E2 / DNG. Este medicamento debe suspenderse si se produce ictericia y no debe prescribirse a mujeres que estén tomando un inductor como la carbamazepina, la fenitoína, la rifampicina o la hierba de San Juan.

Precauciones y Advertencias: No se debe prescribir a mujeres que tienen un alto riesgo de enfermedades trombóticas (las que fuman y las que tienen más de 35 años de edad). Este producto no se ha estudiado en mujeres con un índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 kg / m² y, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población.

Las mujeres con embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, enfermedad cardiovascular o coronaria, hipertensión no controlada o diabetes con enfermedad vascular no deben tomar este medicamento.

Reacciones Adversas: Las náuseas, las irregularidades menstruales, la sensibilidad en los senos, la depresión y la disminución del deseo sexual son eventos adversos frecuentes asociados con la anticoncepción hormonal. Los estudios de E2V / DNG informaron EA similares en ensayos clínicos. En el estudio de Palacios et al. , el dolor mamario (a una tasa del 3,6%) fue el EA relacionado con el tratamiento descrito con mayor frecuencia. La metrorragia (1,7%), el acné (1%) y el aumento de peso (0,9%) fueron las razones más comunes para suspender el estudio. En el estudio de Endrikat et al., Los EA más comunes relacionados con el tratamiento fueron cefalea (18%), dolor abdominal (11,75%) y acné (9,25%).

Hubo el doble de interrupciones debido a posibles EA relacionadas con el tratamiento con dosis más altas de DNG (es decir, depresión, dolor de cabeza, empeoramiento del acné, irritación ocular, forunculosis y labilidad emocional), en comparación con dosis más bajas. Los eventos adversos a largo plazo con anticonceptivos hormonales incluyen enfermedades cardiovasculares como hipertensión, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio (IM) y trastornos de la coagulación. Hasta la fecha, sin embargo, no ha habido ningún estudio a largo plazo de E2/ DNG

Interacciones: La efectividad de los anticonceptivos orales combinados se puede reducir a través de la inducción de la enzima CYP 3A4 con el uso de medicamentos y productos herbales. Los barbitúricos, la griseofulvina, la oxcarbazepina y el topiramato) pueden disminuir la efectividad del medicamento. Se debe aconsejar a las mujeres que siempre usen un método anticonceptivo secundario o de respaldo cuando se usan inductores enzimáticos.

Las mujeres que usan carbamazepina, fenitoína, rifampicina y hierba de San Juan deben ser desaconsejadas con estradiol y dienogest. Los niveles séricos de hormonas son elevados con el uso de inhibidores potentes de la enzima CYP 3A4 como ketoconazol. La administración concomitante con ketoconazol ha resultado en aumentos de 186% y 57% en las concentraciones de AUC de dienogest y estradiol, respectivamente.

La administración concomitante con inhibidores de la proteasa del VIH ha resultado en aumentos o disminuciones de los niveles plasmáticos de estradiol y

dienogest. Aunque los estudios clínicos no han demostrado que los antibióticos tengan efectos consistentes en las concentraciones séricas de estas hormonas, se han notificado embarazos. Los AO combinados pueden disminuir la concentración plasmática de lamotrigina a través de la glucuronidación. Como resultado, se pueden requerir ajustes de dosis de lamotrigina.

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros fármacos pueden originar hemorragia por disrupción, fracaso de la anticoncepción o ambas cosas. Se han comunicado en la bibliografía las interacciones siguientes.

Se puede observar inducción enzimática tras unos pocos días de tratamiento. El máximo efecto inductor enzimático se observa habitualmente en pocas semanas. El efecto inductor enzimático puede persistir hasta 4 semanas después de terminar la terapia.

Metabolismo hepático: Pueden producirse interacciones con fármacos que inducen enzimas microsomales que pueden causar un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales (p. ej., hidantoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, fenitoína, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, griseofulvina, rifabutina, efavirenz, nevirapina, nelfinavir y productos que contienen hipérico, *Hypericum perforatum*).

Las mujeres tratadas con cualquiera de estos fármacos deben usar temporalmente un método de barrera además del AOC o elegir otro método anticonceptivo. Con los fármacos inductores de enzimas microsomales, el método de barrera debe utilizarse durante el tratamiento con el fármaco concomitante y en los 28 días siguientes a su interrupción.

Si el uso del método de barrera persiste después del final de la toma de los comprimidos del envase del AOC, debe empezarse el envase siguiente sin dejar el intervalo sin comprimidos habitual.

En las mujeres en tratamiento crónico con principios activos inductores de enzimas hepáticas, se recomienda otro método anticonceptivo no hormonal eficaz.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administrar en el orden indicado en el envase, cada día aproximadamente a la misma hora, con un poco de líquido.

La toma de tabletas es continua.

Se debe tomar una tableta diariamente durante 28 días consecutivos. Cada nuevo envase se empieza al día siguiente de terminar la última tableta del envase calendario anterior. La hemorragia de privación suele dar comienzo durante la toma de las últimas tabletas del envase calendario y es posible que no haya terminado antes de empezar el siguiente envase calendario. En algunas mujeres, la hemorragia empieza después de tomar las nuevas tabletas del nuevo envase calendario.

Si no se ha usado ningún anticonceptivo hormonal en el mes anterior:

Las tabletas se empezarán a tomar el día 1 del ciclo natural de la mujer, es decir, el primer día de la hemorragia menstrual.

Para sustituir otro método anticonceptivo combinado (anticonceptivo oral combinado/AOC, anillo vaginal o parche transdérmico). La mujer debe empezar al día siguiente de tomar la última tableta activa (la última tableta que contiene los principios activos) de su AOC anterior. En caso de uso de un anillo vaginal o parche transdérmico, debe empezar el día de la retirada.

Para sustituir un método basado exclusivamente en gestágenos (píldora de progestágenos solos, inyección, implante) o un sistema de liberación intrauterino de progestágenos (SLI). La píldora de progestágenos solos se puede sustituir cualquier día. Si se trata de un implante o de un SLI, se sustituirá el mismo día de su retirada y si se trata de un inyectable, el día que corresponda la siguiente inyección. En todos estos casos se debe recomendar el uso adicional de un método de barrera, durante los 9 primeros días de toma de las tabletas.

Tras un aborto en el primer trimestre. La mujer puede empezar inmediatamente. En tal caso, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.

Tras el parto o un aborto en el segundo trimestre y para mujeres en periodo de lactancia.

Se debe recomendar a la mujer que empiece a tomar 21 a 28 días después del parto o del aborto en el segundo trimestre. Si lo hace más tarde, se aconsejará que adicionalmente utilice un método de barrera durante los 9 primeros días. No obstante, si la relación sexual ya ha tenido lugar, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes de iniciar el uso de AOC, o bien esperar a tener su primer periodo menstrual.

Conducta a seguir si se olvida la toma de alguna tableta.

El olvido de la toma de las tabletas placebo no tiene consecuencias. No obstante, éstas deben ser desechadas para evitar prolongar de forma no intencionada la toma de tabletas activas.

Los siguientes consejos se refieren sólo al olvido de tabletas activas:

- Si la mujer se retrasa menos de 12 horas en la toma de alguna tableta, la protección anticonceptiva no se ve reducida. La mujer debe tomar la tableta tan pronto como se acuerde y debe tomar las siguientes tabletas a la hora habitual.
- Si la mujer se retrasa más de 12 horas en la toma de alguna tableta, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La mujer debe tomar la última tableta olvidada tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos tabletas a la vez. A continuación, seguirá tomando las tabletas a la hora habitual.
- Dependiendo del día del ciclo en el que se haya olvidado de tomar la tableta, deben utilizarse medidas anticonceptivas de reserva (por ejemplo, un método de barrera como el preservativo).
- No deben tomarse más de dos tabletas por día.
- Si una mujer ha olvidado empezar un nuevo envase calendario o si ha olvidado tomar tabletas del envase calendario durante los días 3-9, puede estar embarazada (siempre que haya tenido relaciones sexuales en los 7 días anteriores al olvido). Cuantas más tabletas (de las que contienen los dos principios activos combinados durante los días 3-24) se olviden y cuanto más cerca estén de la fase de tabletas placebo, mayor es el riesgo de embarazo.
- Si la mujer ha olvidado tomar varias tabletas y posteriormente no presenta hemorragia de privación al final del envase calendario/comienzo del nuevo envase calendario, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inclusión en Normas Farmacológicas

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 tableta recubierta contiene 2.0 mg de dienogest y 1.5 mg de estradiol hemihidrato

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Anticoncepción hormonal

Contraindicaciones:

- **Cáncer de mama pasado, conocido o sospechado.**
- **Tumores malignos dependientes de estrógenos conocidos o sospechados (p. ej., cáncer de endometrio).**
- **Hemorragia genital no diagnosticada.**
- **Hiperplasia de endometrio no tratada.**
- **Tromboembolismo venoso previo o actual (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar)**
- **Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p. ej., angina, infarto de miocardio).**
- **Trastornos trombofílicos conocidos (por ej. deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina).**
- **Patología hepática aguda, o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática no se normalicen.**
- **Porfiria.**
- **Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes**
- **Presencia o antecedente de pródromo de una trombosis (p.ej. accidente isquémico transitorio, angina de pecho). Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT).**
- **Antecedentes de migrañas con síntomas neurológicos focales.**
- **Diabetes mellitus con afectación vascular.**

• La presencia de uno o varios factores (es) de riesgo serio (s) o múltiple (s) de trombosis arterial o venosa también puede constituir una contraindicación:

- diabetes mellitus con síntomas vasculares
- hipertensión grave
- dislipoproteinemia intensa

• Pancreatitis o antecedentes de la misma, si se asocia a hipertrigliceridemia severa.

• Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).

Insuficiencia renal grave o insuficiencia aguda de la función renal.

Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).

Embarazo conocido o sospechado.

Ailyn está contraindicado el uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir / paritaprevir / ritonavir y dasabuvir

Precauciones y Advertencias: No se debe prescribir a mujeres que tienen un alto riesgo de enfermedades trombóticas (las que fuman y las que tienen más de 35 años de edad). Este producto no se ha estudiado en mujeres con un índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 kg / m² y, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población.

Las mujeres con embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, enfermedad cardiovascular o coronaria, hipertensión no controlada o diabetes con enfermedad vascular no deben tomar este medicamento.

Este medicamento debe suspenderse al menos cuatro semanas antes y dos semanas después de una cirugía mayor para disminuir el riesgo de eventos trombóticos

Reacciones Adversas: Las náuseas, las irregularidades menstruales, la sensibilidad en los senos, la depresión y la disminución del deseo sexual son eventos adversos frecuentes asociados con la anticoncepción hormonal. Los estudios de E2V / DNG informaron EA similares en ensayos clínicos. En el estudio de Palacios et al. , el dolor mamario (a una tasa del

3,6%) fue el EA relacionado con el tratamiento descrito con mayor frecuencia. La metrorragia (1,7%), el acné (1%) y el aumento de peso (0,9%) fueron las razones más comunes para suspender el estudio. En el estudio de Endrikat et al., Los EA más comunes relacionados con el tratamiento fueron cefalea (18%), dolor abdominal (11,75%) y acné (9,25%).

Hubo el doble de interrupciones debido a posibles EA relacionadas con el tratamiento con dosis más altas de DNG (es decir, depresión, dolor de cabeza, empeoramiento del acné, irritación ocular, forunculosis y labilidad emocional), en comparación con dosis más bajas. Los eventos adversos a largo plazo con anticonceptivos hormonales incluyen enfermedades cardiovasculares como hipertensión, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio (IM) y trastornos de la coagulación. Hasta la fecha, sin embargo, no ha habido ningún estudio a largo plazo de E2/ DNG

Interacciones: La efectividad de los anticonceptivos orales combinados se puede reducir a través de la inducción de la enzima CYP 3A4 con el uso de medicamentos y productos herbales. Los barbitúricos, la griseofulvina, la oxcarbazepina y el topiramato) pueden disminuir la efectividad del medicamento. Se debe aconsejar a las mujeres que siempre usen un método anticonceptivo secundario o de respaldo cuando se usan inductores enzimáticos.

Las mujeres que usan carbamazepina, fenitoína, rifampicina y hierba de San Juan deben ser desaconsejadas con estradiol y dienogest. Los niveles séricos de hormonas son elevados con el uso de inhibidores potentes de la enzima CYP 3A4 como ketoconazol. La administración concomitante con ketoconazol ha resultado en aumentos de 186% y 57% en las concentraciones de AUC de dienogest y estradiol, respectivamente.

La administración concomitante con inhibidores de la proteasa del VIH ha resultado en aumentos o disminuciones de los niveles plasmáticos de estradiol y dienogest. Aunque los estudios clínicos no han demostrado que los antibióticos tengan efectos consistentes en las concentraciones séricas de estas hormonas, se han notificado embarazos. Los AO combinados pueden disminuir la concentración plasmática de lamotrigina a través de la glucuronidación. Como resultado, se pueden requerir ajustes de dosis de lamotrigina.

Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros fármacos pueden originar hemorragia por disrupción, fracaso de la anticoncepción o ambas cosas. Se han comunicado en la bibliografía las interacciones siguientes.

Se puede observar inducción enzimática tras unos pocos días de tratamiento. El máximo efecto inductor enzimático se observa habitualmente en pocas semanas. El efecto inductor enzimático puede persistir hasta 4 semanas después de terminar la terapia.

Metabolismo hepático: Pueden producirse interacciones con fármacos que inducen enzimas microsomales que pueden causar un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales (p. ej., hidantoína, barbitúricos, primidona, carbamazepina, fenitoína, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, griseofulvina, rifabutina, efavirenz, nevirapina, nelfinavir y productos que contienen hipérico, *Hypericum perforatum*).

Las mujeres tratadas con cualquiera de estos fármacos deben usar temporalmente un método de barrera además del AOC o elegir otro método anticonceptivo. Con los fármacos inductores de enzimas microsomales, el método de barrera debe utilizarse durante el tratamiento con el fármaco concomitante y en los 28 días siguientes a su interrupción.

Si el uso del método de barrera persiste después del final de la toma de los comprimidos del envase del AOC, debe empezarse el envase siguiente sin dejar el intervalo sin comprimidos habitual.

En las mujeres en tratamiento crónico con principios activos inductores de enzimas hepáticas, se recomienda otro método anticonceptivo no hormonal eficaz.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administrar en el orden indicado en el envase, cada día aproximadamente a la misma hora, con un poco de líquido.

La toma de tabletas es continua.

Se debe tomar una tableta diariamente durante 28 días consecutivos. Cada nuevo envase se empieza al día siguiente de terminar la última tableta del envase calendario anterior. La hemorragia de privación suele dar comienzo

durante la toma de las últimas tabletas del envase calendario y es posible que no haya terminado antes de empezar el siguiente envase calendario. En algunas mujeres, la hemorragia empieza después de tomar las nuevas tabletas del nuevo envase calendario.

Si no se ha usado ningún anticonceptivo hormonal en el mes anterior:
Las tabletas se empezarán a tomar el día 1 del ciclo natural de la mujer, es decir, el primer día de la hemorragia menstrual.

Para sustituir otro método anticonceptivo combinado (anticonceptivo oral combinado/AOC, anillo vaginal o parche transdérmico). La mujer debe empezar al día siguiente de tomar la última tableta activa (la última tableta que contiene los principios activos) de su AOC anterior. En caso de uso de un anillo vaginal o parche transdérmico, debe empezar el día de la retirada.

Para sustituir un método basado exclusivamente en gestágenos (píldora de progestágenos solos, inyección, implante) o un sistema de liberación intrauterino de progestágenos (SLI). La píldora de progestágenos solos se puede sustituir cualquier día. Si se trata de un implante o de un SLI, se sustituirá el mismo día de su retirada y si se trata de un inyectable, el día que corresponda la siguiente inyección. En todos estos casos se debe recomendar el uso adicional de un método de barrera, durante los 9 primeros días de toma de las tabletas.

Tras un aborto en el primer trimestre. La mujer puede empezar inmediatamente. En tal caso, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.

Tras el parto o un aborto en el segundo trimestre y para mujeres en periodo de lactancia.

Se debe recomendar a la mujer que empiece a tomar 21 a 28 días después del parto o del aborto en el segundo trimestre. Si lo hace más tarde, se aconsejará que adicionalmente utilice un método de barrera durante los 9 primeros días. No obstante, si la relación sexual ya ha tenido lugar, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes de iniciar el uso de AOC, o bien esperar a tener su primer periodo menstrual.

Conducta a seguir si se olvida la toma de alguna tableta.

El olvido de la toma de las tabletas placebo no tiene consecuencias. No obstante, éstas deben ser desechadas para evitar prolongar de forma no intencionada la toma de tabletas activas.

Los siguientes consejos se refieren sólo al olvido de tabletas activas:

- Si la mujer se retrasa menos de 12 horas en la toma de alguna tableta, la protección anticonceptiva no se ve reducida. La mujer debe tomar la tableta tan pronto como se acuerde y debe tomar las siguientes tabletas a la hora habitual.
- Si la mujer se retrasa más de 12 horas en la toma de alguna tableta, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La mujer debe tomar la última tableta olvidada tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos tabletas a la vez. A continuación, seguirá tomando las tabletas a la hora habitual
- Dependiendo del día del ciclo en el que se haya olvidado de tomar la tableta, deben utilizarse medidas anticonceptivas de reserva (por ejemplo, un método de barrera como el preservativo).
- No deben tomarse más de dos tabletas por día.
- Si una mujer ha olvidado empezar un nuevo envase calendario o si ha olvidado tomar tabletas del envase calendario durante los días 3-9, puede estar embarazada (siempre que haya tenido relaciones sexuales en los 7 días anteriores al olvido). Cuantas más tabletas (de las que contienen los dos principios activos combinados durante los días 3-24) se olviden y cuanto más cerca estén de la fase de tabletas placebo, mayor es el riesgo de embarazo.
- Si la mujer ha olvidado tomar varias tabletas y posteriormente no presenta hemorragia de privación al final del envase calendario/comienzo del nuevo envase calendario, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 9.1.11.0.N30

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. **ATORVASTATINA 40 mg + ÁCIDO FENOFÍBRICO 135 mg** **ATORVASTATINA 20 mg + ÁCIDO FENOFÍBRICO 135 mg**

Expediente : 20123994
Radicado : 2017028099/2017134538
Fecha : 18/09/2017
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

- Cada Cápsula contiene: Atorvastatina 40 mg + Ácido Fenofíbrico 135 mg.
- Cada Cápsula contiene: Atorvastatina 20 mg + Ácido Fenofíbrico 135 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula Dura

Indicaciones:

Indicado como tratamiento complementario a la dieta y del manejo no farmacológico (como ejercicio, pérdida de peso), en pacientes con Hiperlipidemia mixta con riesgo cardiovascular elevado cuando los Triglicéridos y el Colesterol HDL no están adecuadamente controlados.

Contraindicaciones:

- Insuficiencia renal severa (Clearance de creatinina <30 mL/min)
- Pacientes con enfermedad Hepática (incluyendo cirrosis biliar y función hepática persistentemente anormal no explicada) e Insuficiencia Hepática o con elevaciones injustificadas y persistentes de las transaminasas séricas que superen el triple del valor máximo de normalidad.
- Enfermedad de la vesícula biliar
- Pancreatitis Aguda o crónica, excepto la Pancreatitis Aguda causada por hipertrigliceridemia severa
- Reacción fotoalérgica o fototóxica conocida durante el tratamiento con fibratos o ketoprofeno.
- Durante el embarazo, la lactancia y en mujeres en edad fértil que no empleen medidas anticonceptivas adecuadas
- Hipersensibilidad a uno de los principios activos (ácido fenofíbrico, fenofibrato, atorvastatina), fenofibrato o cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

La combinación de estatinas con fibratos incrementa en forma mínima la miopatía, por ejemplo la última guía Europea Task Force 2016 de dislipidemia, menciona que pesar que existe un aumento del riesgo de miopatía cuando se combinan estatinas y otros fibratos como fenofibrato este tipo de riesgo es mínimo, de tal manera que el beneficio es mayor, el médico tratante debe individualizar el riesgo en cada paciente:

Pacientes ancianos (> 70 años)

La elección de la dosis para los pacientes ancianos se debe realizar con base en la función renal. La eficacia y seguridad en mayores de 70 años, utilizando las dosis recomendadas, son similares a las observadas en la población general.

Función Renal alterada

El tratamiento del ácido Fenófibrico debe ser iniciado a una dosis de 45 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (Clearance de creatinina de 30 a 80 mL/min) y sólo se debe aumentar después de la evaluación de los efectos en la función renal y los niveles de colesterol a estas dosis. Se debe evitar el uso en pacientes con alteraciones severas de la función renal. No es necesario un ajuste de la dosis para la Atorvastatina.

Función Hepática Alterada

La combinación No se ha estudiado pacientes con enfermedad hepática. La atorvastatina se puede utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y esta contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa. Debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática.

Población Pediátrica

No está recomendado para su uso en niños menores de 18 años de edad debido a la falta de información de seguridad y de eficacia.

El uso de atorvastatina en niños se limita a un pequeño número de pacientes (edades 4 - 17 años) con dislipidemias graves, como hipercolesterolemia familiar homocigota. No se han evaluado los datos de seguridad en el crecimiento en esta población

Toxicidad Muscular

El riesgo de toxicidad muscular severa puede estar incrementado si el fenofibrato o el ácido Fenófibrico es usado concomitantemente con inhibidores de la HMG CoA reductasa. La Atorvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar en raras ocasiones al músculo esquelético y producir

mialgia, miositis y miopatía que pueden progresar a rabdomiolisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatina quinasa (CK) (> 10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobulinemia y mioglobulinuria que puede producir insuficiencia renal.

Se debe usar con precaución esta combinación de terapias y los pacientes deben ser controlados estrictamente para detectar signos de toxicidad muscular.

Estudios específicos en voluntarios sanos han demostrado la ausencia de interacción farmacocinética clínicamente relevante con agentes reductores de lípidos como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina, fluvastatina, paravastatina, rosuvastatina y simvastatina) y ezetimibe, sin embargo no se puede descartar la existencia de una interacción farmacodinámica.

A pesar que no se ha establecido ningún beneficio de la combinación Atorvastatina y Ácido Fenofibrico en mortalidad cardiovascular por encima de los ya demostrados para la monoterapia con estatinas, ni la mortalidad en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, si reduce más los triglicéridos y aumenta los HDL, adicionalmente es importante señalar que los estudios observacionales demuestran claramente que el riesgo de toxicidad relacionada con el músculo es significativamente menor con la combinación de atorvastatina más ácido fenofibrico en comparación con la terapia de otras estatinas en combinación con gemfibrozilo^{26, 31, 32}

Antes de comenzar el tratamiento

Esta combinación se debe prescribir con precaución en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rabdomiolisis. Antes de comenzar el tratamiento con estatinas y/o Ácido Fenofibrico, se deben determinar los niveles de CK en las siguientes situaciones:

Insuficiencia renal

Hipotiroidismo

Antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias

Antecedentes de toxicidad muscular por una estatina o un fibrato

Antecedentes de enfermedad hepática y/o cuando se consuman cantidades substanciales de alcohol

En ancianos (mayores de 70 años), la necesidad de estas determinaciones se debería valorar dependiendo de la existencia de otros factores predisponentes para el desarrollo de rabdomiolisis

Situaciones en las que se puede producir un aumento en los niveles plasmáticos, como interacciones y en poblaciones especiales, incluyendo subpoblaciones genéticas.

En todas las circunstancias enumeradas anteriormente, debe valorarse el riesgo del tratamiento frente a su posible beneficio y, se recomienda la vigilancia clínica del paciente.

Si inicialmente los niveles de CK se encuentran significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento no debe instaurarse.

Determinación de la creatina quinasa

Los niveles de creatina quinasa (CK) no se deben determinar después de realizar un ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de la CK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado.

Si inicialmente los valores de CK están significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), la determinación deberá repetirse de 5 a 7 días más tarde para confirmar estos resultados.

Durante el tratamiento

Debe indicarse a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor, calambres o debilidad muscular, especialmente si se acompaña de fiebre y malestar.

Si estos síntomas se presentan en pacientes que están en tratamiento con atorvastatina o ácido Fenófibrico, se deben determinar sus niveles de CK. Si estos niveles resultan significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad) el tratamiento se debe interrumpir.

En los casos en los que los síntomas sean severos y supongan molestias diarias para el paciente, se debe valorar la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CK se encuentren elevados ≤ 5 veces el valor máximo de normalidad.

Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK se normalizan, se puede considerar a criterio médico la reintroducción de atorvastatina/ácido Fenófibrico o bien la de otra estatina alternativa, a dosis más bajas y bajo estrecha vigilancia del paciente.

Debe interrumpirse el tratamiento con atorvastatina, si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK (> 10 veces el valor máximo de normalidad), o si se diagnostica o sospecha rabdomiolisis

Tratamiento concomitante con otros medicamentos

El riesgo de rabdomiolisis aumenta cuando se administra de forma concomitante atorvastatina con ciertos medicamentos que pueden incrementar su concentración plasmática, como inhibidores potentes de la CYP3A4 o proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc).

El riesgo de miopatía, también puede verse incrementado, por el uso concomitante de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fibríco, eritromicina, niacina y ezetimiba. Se deben considerar, cuando sea posible, terapias alternativas (que no interaccionen), en lugar de estos medicamentos.

En los casos en los que la administración conjunta de estos medicamentos con atorvastatina sea necesaria, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo. Durante el tratamiento con medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda una dosis máxima de atorvastatina más baja. Además, en el caso de potentes inhibidores de la CYP3A4, debe considerarse una dosis inicial de atorvastatina más baja y se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes.

No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina y ácido fusídico, por tanto puede considerarse la interrupción temporal del tratamiento con atorvastatina durante la terapia con ácido fusídico.

Enfermedad pulmonar intersticial

Excepcionalmente se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente en tratamientos a largo plazo.

Los síntomas que presenta pueden incluir disnea, tos no productiva y empeoramiento general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente padece enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

Prevención del ictus mediante una reducción intensiva de los niveles de colesterol (SPARCL)

En un análisis post-hoc de los subtipos de ictus en pacientes sin enfermedad coronaria (EC) que habían padecido recientemente un ictus o un accidente isquémico transitorio (AIT), se observó que había una mayor incidencia de ictus hemorrágico en aquellos pacientes en tratamiento con atorvastatina 80 mg en comparación con placebo.

Este incremento del riesgo se observó especialmente en pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar en el momento de la inclusión en el estudio. Para pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar, el balance beneficio riesgo de atorvastatina 80 mg es incierto, y se habrá de considerar cuidadosamente el potencial riesgo de ictus hemorrágico antes de iniciar el tratamiento.

No se recomienda el uso de esta combinación a dosis de 80 mg.

Reacciones Adversas:

Músculo Esquelético

Los fibratos y las estatinas aumentan el riesgo de miositis o miopatía, y han sido asociados con rabdomiolisis.

La información proveniente de estudios observacionales sugiere que el riesgo de rabdomiolisis se incrementa cuando los fibratos son coadministrados con una estatina.

El riesgo de toxicidad severa parece aumentar en pacientes ancianos y en pacientes con diabetes, insuficiencia renal o hipotiroidismo.

Función Renal

Elevaciones reversibles en los niveles séricos de creatinina se han reportado en pacientes que reciben Ácido Fenofibrato como monoterapia o co-administrado con estatinas, como también en pacientes en tratamiento con fenofibrato.

Las elevaciones en la creatinina sérica fueron generalmente estables en el tiempo sin evidencia de aumento continuo de la creatinina plasmática con la terapia a largo plazo y tendía a regresar a los niveles basales luego de la discontinuación del tratamiento.

Se desconoce el significado clínico de estas observaciones.

Función Hepática La administración como monoterapia o co-administrado con dosis bajas a moderadas de estatinas se ha asociado con incrementos en las transaminasas plasmáticas (AST/SGOT o AL T/SGPT).

La hepatitis hepatocelular y hepatitis crónica activa observada con la terapia con fenofibrato se ha reportado después de exposiciones de semanas o varios años. En casos extremadamente raros, se ha reportado cirrosis en asociación con hepatitis crónica activa.

Pancreatitis Se ha reportado pancreatitis en pacientes que toman medicamentos de la clase de los fibratos.

Este hecho puede representar una falla de eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia severa, un efecto directo del fármaco, o un fenómeno secundario mediado a través de cálculos biliares o de la formación de sedimento con obstrucción del conducto biliar común.

Colelitiasis El Ácido Fenófibrico como fenofibrato, clofibrato y gemfibrozil, puede causar un aumento de la excreción de colesterol en la bilis y por lo tanto dar lugar a la colelitiasis.

Interacciones:

Gemfibrozilo/derivados del ácido fíbrico

El uso de fibratos se ha asociado ocasionalmente con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiolisis.

El riesgo estos acontecimientos puede aumentar con la administración concomitante de derivados del ácido fíbrico y atorvastatina. Si su administración concomitante no puede evitarse, debe utilizarse la dosis más baja posible de atorvastatina para alcanzar el objetivo terapéutico y debe monitorizarse adecuadamente al paciente

Ezetimiba

El uso de ezetimiba en monoterapia se asocia con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiolisis. El riesgo de esos acontecimientos puede por tanto estar aumentado con el uso concomitante de ezetimiba y atorvastatina. Se recomienda una adecuada monitorización clínica de estos pacientes.

Anticoagulantes Orales.

Se debe tener precaución cuando es administrado en conjunto con anticoagulantes orales cumarínicos. Se puede potenciar los efectos anticoagulantes de estos agentes ocasionando prolongación del tiempo de protrombina/INR.

El control frecuente del tiempo de protrombina/INR y el ajuste de dosis del anticoagulante oral está recomendado hasta que el tiempo de protrombina/INR se ha estabilizado a fin de prevenir complicaciones hemorrágicas.

Warfarina

En un ensayo clínico en pacientes que recibían tratamiento crónico con Warfarina, la administración concomitante de 80 mg al día de atorvastatina con Warfarina produjo una pequeña reducción de aproximadamente 1,7 segundos en el tiempo de protrombina durante los primeros 4 días de tratamiento, que volvió a la normalidad en 15 días de tratamiento con atorvastatina.

Aunque solo se han notificado muy raros casos de interacciones clínicamente significativas con anticoagulantes, debe determinarse el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con atorvastatina en pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos y con una frecuencia suficiente al inicio del tratamiento para asegurar que no se produce una alteración significativa del tiempo de protrombina.

Una vez que se haya determinado el tiempo de protrombina, podrán monitorizarse los tiempos de protrombina a los intervalos normalmente recomendados para los pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos.

Si se cambia la dosis o se interrumpe el tratamiento con atorvastatina, debe repetirse el mismo procedimiento.

El tratamiento con atorvastatina no se ha asociado con hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no reciben anticoagulantes.

Ciclosporina

Debido a que la ciclosporina puede producir nefrotoxicidad con disminución del clearance de creatinina y aumento en la creatinina sérica, y dado que la excreción renal es la primera vía de eliminación de los fármacos de la clase de los fibratos existe riesgo de interacción de una interacción que produzca deterioro de la función renal.

Se deben considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos de usar esta combinación con inmunosupresores y otros agentes potencialmente nefrotóxicos debe ser cuidadosamente considerada, empleándose la dosis efectiva mínima.

Ácido fusídico

No se han realizado estudios de interacción con atorvastatina y el ácido fusídico.

Como con otras estatinas, en la experiencia pos-comercialización cuando atorvastatina y ácido fusídico se han administrado concomitantemente, se han notificado acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiolisis. Se desconoce el mecanismo de esa interacción. Debe monitorizarse cuidadosamente a los pacientes y podría ser adecuada la interrupción del tratamiento con atorvastatina.

Hipoglicemiantes Orales.

En voluntarios sanos, no se demostraron interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre fenofibrato o ácido Fenofibrico y rosiglitazone, metformina o glimepirida. No se requiere ajustar las dosis.

Glitazonas.

Algunos casos de reducción paradójica reversible del Colesterol HDL han sido reportados durante la administración concomitante de fenofibrato y glitazonas. Por lo tanto, se recomienda controlar el Colesterol HDL si uno de estos componentes es agregado al otro y también detener el tratamiento si el colesterol HDL es muy bajo.

Agentes Gastrointestinales.

En voluntarios sanos, no se han demostrado interacciones farmacocinéticas entre fenofibrato o ácido fenofibrico y omeprazol.

Sistema Enzimático Citocromo P450.

Estudios in vitro en los que se usaron microsomas hepáticos humanos indican que el ácido fenofibrico no es un inhibidor de las isoformas del citocromo (CYP) P450 CYP3A4, CYP206, CYP2E1 o CYP1A2. Es un inhibidor débil de CYP2C8, CYP2C19 y CYP2A6, y un inhibidor leve a moderado de CYP2C9 a concentraciones terapéuticas.

La Atorvastatina se metaboliza por la vía del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es sustrato de las proteínas transportadoras, como por ejemplo, el transportador hepático OATP1B1.

La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la CYP3A4 o de proteínas transportadoras puede producir niveles elevados de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y un aumento del riesgo de miopatía.

El riesgo también puede estar aumentado por la administración concomitante de atorvastatina con otros medicamentos con potencial para inducir miopatía, como derivados del ácido fibríco y ezetimiba.

Inhibidores de la CYP3A4

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 han demostrado que producen concentraciones notablemente elevadas de atorvastatina. Debe evitarse en lo posible, la administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiropentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc). En los casos que no pueda evitarse la administración concomitante de estos medicamentos con atorvastatina, se debe considerar el uso de dosis inicial y máxima inferiores de atorvastatina y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente.

Los inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Se ha observado un aumento en el riesgo de miopatía con el uso de eritromicina en combinación con estatinas.

No se han realizado estudios de interacción para evaluar los efectos de amiodarona o verapamilo sobre atorvastatina. Se sabe que tanto amiodarona como verapamilo inhiben la actividad de la CYP3A4 y que su administración concomitante con atorvastatina puede llevar a una mayor exposición a atorvastatina. Por tanto, debe considerarse una dosis máxima de atorvastatina más baja y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente cuando se usa con inhibidores moderados de la CYP3A4. Se recomienda el adecuado seguimiento clínico tras el inicio o tras un ajuste de dosis del inhibidor.

Inductores de la CYP3A4

La administración conjunta de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, efavirenz, rifampicina, hierba de San Juan) puede reducir de forma variable las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Debido al mecanismo de interacción doble de la rifampicina, (inducción del citocromo P450 3A4 e inhibición del transportador OATP1B1 del hepatocito), se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la administración de atorvastatina tras la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Sin embargo, se desconoce el efecto de rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos, no obstante, si no se puede evitar la administración concomitante, se debe monitorizar cuidadosamente la eficacia en los pacientes.

Inhibidores de las proteínas transportadoras

Los inhibidores de las proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina) pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina. Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores hepáticos sobre las concentraciones de atorvastatina en el hepatocito.

Si su administración concomitante no puede evitarse, se recomienda la reducción de la dosis y el seguimiento clínico de la eficacia

Digoxina

Cuando se administraron conjuntamente con dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de digoxina aumentaron ligeramente.

Los pacientes tratados con digoxina deben ser monitorizados de forma adecuada.

Anticonceptivos orales

La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos orales produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de noretindrona y etinil estradiol

Vía de administración: Se administra por vía oral

Dosificación y Grupo etario:

Según fórmula médica

Los pacientes sometidos a una dieta adecuada para reducir niveles de lípidos antes de recibir Atorvastatina/Acido Fenofibrico como monoterapia, y deben continuar con la dieta durante el tratamiento.

La dosis diaria de atorvastatina se toma en una única toma y se puede administrar a cualquier hora con o sin las comidas.

Los niveles plasmáticos de lípidos deben ser controlados periódicamente. La dosis debe individualizarse de acuerdo a los niveles basales de Colesterol.

La dosis máxima del ácido Fenofíbrico es de 135 mg una vez al día. La dosis inicial habitual de la atorvastatina es de 10 mg una vez al día. El ajuste de la dosis debe hacerse a intervalos de 4 semanas. La dosis máxima de atorvastatina es de 40 mg una vez al día.

La coadministración con la dosis máxima (80 mg) de atorvastatina no ha sido evaluada en estudios clínicos y debe ser evitada a menos que se espere que los beneficios superen a los riesgos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial: N/A

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017010563 del 08 de Septiembre de 2017 emitido con base en el concepto del Acta No. 14 de 2017 Numeral 3.1.4.3., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado bajo número 2017134538 (Folios 83 a 88)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 14 de 2017, numeral 3.1.4.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

- Cada Cápsula contiene: Atorvastatina 40 mg + Ácido Fenofíbrico 135 mg.
- Cada Cápsula contiene: Atorvastatina 20 mg + Ácido Fenofíbrico 135 mg.

Forma farmacéutica: Cápsula Dura

Indicaciones:

Indicado como tratamiento complementario a la dieta y del manejo no farmacológico (como ejercicio, pérdida de peso), en pacientes con Hiperlipidemia mixta con riesgo cardiovascular elevado cuando los

Triglicéridos y el Colesterol HDL no están adecuadamente controlados con las medidas anteriores o cuando hayan logrado el control con los principios activos por separado a las concentraciones correspondientes de la asociación.

Contraindicaciones:

- Insuficiencia renal severa (Clearance de creatinina <30 mL/min)
- Pacientes con enfermedad Hepática (incluyendo cirrosis biliar y función hepática persistentemente anormal no explicada) e Insuficiencia Hepática o con elevaciones injustificadas y persistentes de las transaminasas séricas que superen el triple del valor máximo de normalidad.
- Enfermedad de la vesícula biliar
- Pancreatitis Aguda o crónica, excepto la Pancreatitis Aguda causada por hipertrigliceridemia severa
- Reacción fotoalérgica o fototóxica conocida durante el tratamiento con fibratos o ketoprofeno.
- Durante el embarazo, la lactancia y en mujeres en edad fértil que no empleen medidas anticonceptivas adecuadas
- Hipersensibilidad a uno de los principios activos (ácido fenófibrico, fenofibrato, atorvastatina), fenofibrato o cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

La combinación de estatinas con fibratos incrementa en forma mínima la miopatía, por ejemplo la última guía Europea Task Force 2016 de dislipidemia, menciona que pesar que existe un aumento del riesgo de miopatía cuando se combinan estatinas y otros fibratos como fenofibrato este tipo de riesgo es mínimo, de tal manera que el beneficio es mayor, el médico tratante debe individualizar el riesgo en cada paciente:

Pacientes ancianos (> 70 años)

La elección de la dosis para los pacientes ancianos se debe realizar con base en la función renal. La eficacia y seguridad en mayores de 70 años, utilizando las dosis recomendadas, son similares a las observadas en la población general.

Función Renal alterada

El tratamiento del ácido Fenófibrico debe ser iniciado a una dosis de 45 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (Clearance de creatinina de 30 a 80 mL/min) y sólo se debe aumentar después de la

evaluación de los efectos en la función renal y los niveles de colesterol a estas dosis. Se debe evitar el uso en pacientes con alteraciones severas de la función renal. No es necesario un ajuste de la dosis para la Atorvastatina.

Función Hepática Alterada

La combinación No se ha estudiado en pacientes con enfermedad hepática. La atorvastatina se puede utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y esta contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa. Debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática.

Población Pediátrica

No está recomendado para su uso en niños menores de 18 años de edad debido a la falta de información de seguridad y de eficacia.

El uso de atorvastatina en niños se limita a un pequeño número de pacientes (edades 4 - 17 años) con dislipidemias graves, como hipercolesterolemia familiar homocigota. No se han evaluado los datos de seguridad en el crecimiento en esta población

Toxicidad Muscular

El riesgo de toxicidad muscular severa puede estar incrementado si el fenofibrato o el ácido Fenófibrico es usado concomitantemente con inhibidores de la HMG CoA reductasa. La Atorvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar en raras ocasiones al músculo esquelético y producir mialgia, miositis y miopatía que pueden progresar a rabdomiolisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatina quinasa (CK) (> 10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobulinemia y mioglobulinuria que puede producir insuficiencia renal.

Se debe usar con precaución esta combinación de terapias y los pacientes deben ser controlados estrictamente para detectar signos de toxicidad muscular.

Estudios específicos en voluntarios sanos han demostrado la ausencia de interacción farmacocinética clínicamente relevante con agentes reductores de lípidos como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina) y ezetimibe, sin embargo no se puede descartar la existencia de una interacción farmacodinámica.

A pesar que no se ha establecido ningún beneficio de la combinación Atorvastatina y Ácido Fenofibrico en mortalidad cardiovascular por encima de los ya demostrados para la monoterapia con estatinas, ni la mortalidad en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, si reduce más los trigiceridos y aumenta los HDL, adiconalmente es importante señalar que los estudios observacionales demuestran claramente que el riesgo de toxicidad relacionada con el músculo es significativamente menor con la combinación de atorvastatina más ácido fenofibrico en comparación con la terapia de otras estatinas en combinación con gemfibrozilo^{26, 31, 32}

Antes de comenzar el tratamiento

Esta combinación se debe prescribir con precaución en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rabdomiolisis. Antes de comenzar el tratamiento con estatinas y/o Ácido Fenofibrico, se deben determinar los niveles de CK en las siguientes situaciones:

Insuficiencia renal

Hipotiroidismo

Antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias

Antecedentes de toxicidad muscular por una estatina o un fibratos

Antecedentes de enfermedad hepática y/o cuando se consuman cantidades substanciales de alcohol

En ancianos (mayores de 70 años), la necesidad de estas determinaciones se debería valorar dependiendo de la existencia de otros factores predisponentes para el desarrollo de rabdomiolisis

Situaciones en las que se puede producir un aumento en los niveles plasmáticos, como interacciones y en poblaciones especiales, incluyendo subpoblaciones genéticas.

En todas las circunstancias enumeradas anteriormente, debe valorarse el riesgo del tratamiento frente a su posible beneficio y, se recomienda la vigilancia clínica del paciente.

Si inicialmente los niveles de CK se encuentran significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento no debe instaurarse.

Determinación de la creatina quinasa

Los niveles de creatina quinasa (CK) no se deben determinar después de realizar un ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de la CK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado.

Si inicialmente los valores de CK están significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), la determinación deberá repetirse de 5 a 7 días más tarde para confirmar estos resultados.

Durante el tratamiento

Debe indicarse a los pacientes que comuniquen rápidamente cualquier dolor, calambres o debilidad muscular, especialmente si se acompaña de fiebre y malestar.

Si estos síntomas se presentan en pacientes que están en tratamiento con atorvastatina o ácido Fenófibrico, se deben determinar sus niveles de CK. Si estos niveles resultan significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad) el tratamiento se debe interrumpir.

En los casos en los que los síntomas sean severos y supongan molestias diarias para el paciente, se debe valorar la interrupción del tratamiento, incluso aunque los niveles de CK se encuentren elevados ≤ 5 veces el valor máximo de normalidad.

Si los síntomas desaparecen y los niveles de CK se normalizan, se puede considerar a criterio médico la reintroducción de atorvastatina/ácido Fenófibrico o bien la de otra estatina alternativa, a dosis más bajas y bajo estrecha vigilancia del paciente.

Debe interrumpirse el tratamiento con atorvastatina, si se produce una elevación clínicamente significativa de los niveles de CK (> 10 veces el valor máximo de normalidad), o si se diagnostica o sospecha rabdomiolisis

Tratamiento concomitante con otros medicamentos

El riesgo de rabdomiolisis aumenta cuando se administra de forma concomitante atorvastatina con ciertos medicamentos que pueden incrementar su concentración plasmática, como inhibidores potentes de la CYP3A4 o proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc).

El riesgo de miopatía, también puede verse incrementado, por el uso concomitante de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fibríco, eritromicina, niacina y ezetimiba. Se deben considerar, cuando sea posible, terapias alternativas (que no interaccionen), en lugar de estos medicamentos.

En los casos en los que la administración conjunta de estos medicamentos con atorvastatina sea necesaria, debe valorarse con cuidado el beneficio y el riesgo.

Durante el tratamiento con medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda una dosis máxima de atorvastatina más baja. Además, en el caso de potentes inhibidores de la CYP3A4, debe considerarse una dosis inicial de atorvastatina más baja y se recomienda el seguimiento clínico de estos pacientes.

No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina y ácido fusídico, por tanto puede considerarse la interrupción temporal del tratamiento con atorvastatina durante la terapia con ácido fusídico.

Enfermedad pulmonar intersticial

Excepcionalmente se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas, especialmente en tratamientos a largo plazo.

Los síntomas que presenta pueden incluir disnea, tos no productiva y empeoramiento general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente padece enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas.

Prevención del ictus mediante una reducción intensiva de los niveles de colesterol (SPARCL)

En un análisis post-hoc de los subtipos de ictus en pacientes sin enfermedad coronaria (EC) que habían padecido recientemente un ictus o un accidente isquémico transitorio (AIT), se observó que había una mayor incidencia de ictus hemorrágico en aquellos pacientes en tratamiento con atorvastatina 80 mg en comparación con placebo.

Este incremento del riesgo se observó especialmente en pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar en el momento de la inclusión en el estudio. Para pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar, el balance beneficio riesgo de atorvastatina 80 mg es incierto, y se habrá de considerar cuidadosamente el potencial riesgo de ictus hemorrágico antes de iniciar el tratamiento.

No se recomienda el uso de esta combinación a dosis de 80 mg.

Reacciones Adversas:

Músculo Esquelético

Los fibratos y las estatinas aumentan el riesgo de miositis o miopatía, y han sido asociados con rabdomiolisis.

La información proveniente de estudios observacionales sugiere que el riesgo de rabdomiolisis se incrementa cuando los fibratos son coadministrados con una estatina.

El riesgo de toxicidad severa parece aumentar en pacientes ancianos y en pacientes con diabetes, insuficiencia renal o hipotiroidismo.

Función Renal

Elevaciones reversibles en los niveles séricos de creatinina se han reportado en pacientes que reciben Ácido Fenofibrato como monoterapia o co-administrado con estatinas, como también en pacientes en tratamiento con fenofibrato.

Las elevaciones en la creatinina sérica fueron generalmente estables en el tiempo sin evidencia de aumento continuo de la creatinina plasmática con la terapia a largo plazo y tendía a regresar a los niveles basales luego de la discontinuación del tratamiento.

Se desconoce el significado clínico de estas observaciones.

Función Hepática La administración como monoterapia o co-administrado con dosis bajas a moderadas de estatinas se ha asociado con incrementos en las transaminasas plasmáticas (AST/SGOT o AL T/SGPT).

La hepatitis hepatocelular y hepatitis crónica activa observada con la terapia con fenofibrato se ha reportado después de exposiciones de semanas o varios años. En casos extremadamente raros, se ha reportado cirrosis en asociación con hepatitis crónica activa.

Pancreatitis Se ha reportado pancreatitis en pacientes que toman medicamentos de la clase de los fibratos.

Este hecho puede representar una falla de eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia severa, un efecto directo del fármaco, o un fenómeno secundario mediado a través de cálculos biliares o de la formación de sedimento con obstrucción del conducto biliar común.

Colelitiasis El Ácido Fenófibrico como fenofibrato, clofibrato y gemfibrozil, puede causar un aumento de la excreción de colesterol en la bilis y por lo tanto dar lugar a la colelitiasis.

Interacciones:

Gemfibrozilo/derivados del ácido fibríco

El uso de fibratos se ha asociado ocasionalmente con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiolísis.

El riesgo estos acontecimientos puede aumentar con la administración concomitante de derivados del ácido fibríco y atorvastatina. Si su administración concomitante no puede evitarse, debe utilizarse la dosis más baja posible de atorvastatina para alcanzar el objetivo terapéutico y debe monitorizarse adecuadamente al paciente

Ezetimiba

El uso de ezetimiba en monoterapia se asocia con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiolisis. El riesgo de esos acontecimientos puede por tanto estar aumentado con el uso concomitante de ezetimiba y atorvastatina. Se recomienda una adecuada monitorización clínica de estos pacientes.

Anticoagulantes Orales.

Se debe tener precaución cuando es administrado en conjunto con anticoagulantes orales cumarínicos. Se puede potenciar los efectos anticoagulantes de estos agentes ocasionando prolongación del tiempo de protrombina/INR.

El control frecuente del tiempo de protrombina/INR y el ajuste de dosis del anticoagulante oral está recomendado hasta que el tiempo de protrombina/INR se ha estabilizado a fin de prevenir complicaciones hemorrágicas.

Warfarina

En un ensayo clínico en pacientes que recibían tratamiento crónico con Warfarina, la administración concomitante de 80 mg al día de atorvastatina con Warfarina produjo una pequeña reducción de aproximadamente 1,7 segundos en el tiempo de protrombina durante los primeros 4 días de tratamiento, que volvió a la normalidad en 15 días de tratamiento con atorvastatina.

Aunque solo se han notificado muy raros casos de interacciones clínicamente significativas con anticoagulantes, debe determinarse el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con atorvastatina en pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos y con una frecuencia suficiente al inicio del tratamiento para asegurar que no se produce una alteración significativa del tiempo de protrombina.

Una vez que se haya determinado el tiempo de protrombina, podrán monitorizarse los tiempos de protrombina a los intervalos normalmente recomendados para los pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos.

Si se cambia la dosis o se interrumpe el tratamiento con atorvastatina, debe repetirse el mismo procedimiento.

El tratamiento con atorvastatina no se ha asociado con hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no reciben anticoagulantes.

Ciclosporina

Debido a que la ciclosporina puede producir nefrotoxicidad con disminución del clearance de creatinina y aumento en la creatinina sérica, y dado que la excreción renal es la primera vía de eliminación de los fármacos de la clase de los fibratos existe riesgo de interacción de una interacción que produzca deterioro de la función renal.

Se deben considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos de usar esta combinación con inmunosupresores y otros agentes potencialmente nefrotóxicos debe ser cuidadosamente considerada, empleándose la dosis efectiva mínima.

Ácido fusídico

No se han realizado estudios de interacción con atorvastatina y el ácido fusídico.

Como con otras estatinas, en la experiencia pos-comercialización cuando atorvastatina y ácido fusídico se han administrado concomitantemente, se han notificado acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabdomiolisis.

Se desconoce el mecanismo de esa interacción. Debe monitorizarse cuidadosamente a los pacientes y podría ser adecuada la interrupción del tratamiento con atorvastatina.

Hipoglicemiantes Orales.

En voluntarios sanos, no se demostraron interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre fenofibrato o ácido Fenófibrico y rosiglitazone, metformina o glimepirida. No se requiere ajustar las dosis.

Glitazonas.

Algunos casos de reducción paradójica reversible del Colesterol HDL han sido reportados durante la administración concomitante de fenofibrato y glitazonas. Por lo tanto, se recomienda controlar el Colesterol HDL si uno de estos componentes es agregado al otro y también detener el tratamiento si el colesterol HDL es muy bajo.

Agentes Gastrointestinales.

En voluntarios sanos, no se han demostrado interacciones farmacocinéticas entre fenofibrato o ácido fenofibrico y omeprazol.

Sistema Enzimático Citocromo P450.

Estudios in vitro en los que se usaron microsomas hepáticos humanos indican que el ácido fenofibrico no es un inhibidor de las isoformas del citocromo (CYP) P450 CYP3A4, CYP206, CYP2E1 o CYP1A2. Es un inhibidor débil de CYP2C8, CYP2C19 y CYP2A6, y un inhibidor leve a moderado de CYP2C9 a concentraciones terapéuticas.

La Atorvastatina se metaboliza por la vía del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es sustrato de las proteínas transportadoras, como por ejemplo, el transportador hepático OATP1B1.

La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la CYP3A4 o de proteínas transportadoras puede producir niveles elevados de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y un aumento del riesgo de miopatía.

El riesgo también puede estar aumentado por la administración concomitante de atorvastatina con otros medicamentos con potencial para inducir miopatía, como derivados del ácido fibríco y ezetimiba.

Inhibidores de la CYP3A4

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 han demostrado que producen concentraciones notablemente elevadas de atorvastatina. Debe evitarse en lo posible, la administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiropentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc). En los casos que no pueda evitarse la administración concomitante de estos medicamentos con atorvastatina, se debe considerar el uso de dosis inicial y máxima inferiores de atorvastatina y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente.

Los inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Se ha observado un aumento en el riesgo de miopatía con el uso de eritromicina en combinación con estatinas.

No se han realizado estudios de interacción para evaluar los efectos de amiodarona o verapamilo sobre atorvastatina. Se sabe que tanto amiodarona como verapamilo inhiben la actividad de la CYP3A4 y que su administración concomitante con atorvastatina puede llevar a una mayor exposición a atorvastatina. Por tanto, debe considerarse una dosis máxima de atorvastatina más baja y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente cuando se usa con inhibidores moderados de la CYP3A4. Se recomienda el adecuado seguimiento clínico tras el inicio o tras un ajuste de dosis del inhibidor.

Inductores de la CYP3A4

La administración conjunta de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, efavirenz, rifampicina, hierba de San Juan) puede reducir de forma variable las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Debido al mecanismo de interacción doble de la rifampicina, (inducción del citocromo P450 3A4 e inhibición del transportador OATP1B1 del hepatocito), se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la administración de atorvastatina tras la administración

de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

Sin embargo, se desconoce el efecto de rifampicina sobre las concentraciones de atorvastatina en los hepatocitos, no obstante, si no se puede evitar la administración concomitante, se debe monitorizar cuidadosamente la eficacia en los pacientes.

Inhibidores de las proteínas transportadoras

Los inhibidores de las proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina) pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina. Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores hepáticos sobre las concentraciones de atorvastatina en el hepatocito.

Si su administración concomitante no puede evitarse, se recomienda la reducción de la dosis y el seguimiento clínico de la eficacia

Digoxina

Cuando se administraron conjuntamente con dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de digoxina aumentaron ligeramente.

Los pacientes tratados con digoxina deben ser monitorizados de forma adecuada.

Anticonceptivos orales

La administración conjunta de atorvastatina con anticonceptivos orales produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de noretindrona y etinil estradiol

Vía de administración: Se administra por vía oral

Dosificación y Grupo etario:

Según fórmula médica

Los pacientes sometidos a una dieta adecuada para reducir niveles de lípidos antes de recibir Atorvastatina/Acido Fenofibrico como monoterapia, y deben continuar con la dieta durante el tratamiento.

La dosis diaria de atorvastatina se toma en una única toma y se puede administrar a cualquier hora con o sin las comidas.

Los niveles plasmáticos de lípidos deben ser controlados periódicamente. La dosis debe individualizarse de acuerdo a los niveles basales de Colesterol.

La dosis máxima del ácido Fenófibrico es de 135 mg una vez al día. La dosis inicial habitual de la atorvastatina es de 10 mg una vez al día. El ajuste de la dosis debe hacerse a intervalos de 4 semanas. La dosis máxima de atorvastatina es de 40 mg una vez al día.

La coadministración con la dosis máxima (80 mg) de atorvastatina no ha sido evaluada en estudios clínicos y debe ser evitada a menos que se espere que los beneficios superen a los riesgos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.4.0.N50

En cuanto al inserto se recomienda negar puesto que no se ajustan a las indicaciones aprobadas 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
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Deshidratación	No conocida

<u>Trastornos del sistema nervioso</u> Mareo Cefalea Alteraciones del gusto Insomnio	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente
<u>Trastornos oculares</u> Visión borrosa Glaucoma Aumento de la presión intraocular	Poco frecuente Rara Rara
<u>Trastornos cardíacos</u> Fibrilación auricular Taquicardia supraventricular Taquicardia Palpitaciones	Poco frecuente Rara Rara Rara
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u> Faringitis Disfonía Tos Broncoespasmo Epistaxis Laringitis Sinusitis	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara
<u>Trastornos gastrointestinales</u> Sequedad de boca Reflujo gastroesofágico Estreñimiento Candidiasis orofaríngea Obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico Gingivitis Glositis Disfagia Estomatitis Náuseas Caries dental	Frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Rara Rara Rara

<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos del sistema inmunológico</u> Exantema Urticaria Prurito Hipersensibilidad (incluyendo reacciones inmediatas) Angioedema Reacción anafiláctica Infección cutánea, úlcera cutánea Sequedad de piel	Poco frecuente Rara Rara Rara Rara No conocida No conocida No conocida
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u> Tumefacción de las articulaciones	No conocida
<u>Trastornos renales y urinarios</u> Disuria Retención de orina	Poco frecuente

Reacciones alérgicas

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

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

Broncoespasmo paradójico

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

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

Otra población especial

Con la edad pueden aumentar los efectos anticolinérgicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

Interacciones: Aunque no se han llevado a cabo estudios formales de interacción con otros fármacos, bromuro de tiotropio polvo para inhalación ha sido utilizado conjuntamente con otros medicamentos sin evidencia clínica de interacciones. Estos fármacos incluyen los broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides orales e inhalados, utilizados habitualmente para el tratamiento de la EPOC.

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

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

Vía de administración: Vía inhalatoria

Dosificación y Grupo etario:

Dosis recomendada

Adultos de 18 años de edad y mayores:

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

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

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

Poblaciones especiales

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

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

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

Población pediátrica

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

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud:

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

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

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

3.1.6.6. ESBRIET®

Expediente : 20124794

Radicado : 2017037118
Fecha : 22/12/2017
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

- Cada capsula dura contiene 534 mg de pirfenidona
- Cada capsula dura contiene 801 mg de pirfenidona

Forma Farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Esbriet (pirfenidona) está indicado para tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) leve a moderada en adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Uso concomitante de fluvoxamina.

Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal.

Insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) o enfermedad renal terminal que precise diálisis

Advertencias y precauciones: Función hepática

Se han referido casos de elevación de la concentración de ALT y de AST más de 3 veces por encima del LSN en pacientes que recibían tratamiento con Esbriet. En raras ocasiones esto se asoció a elevaciones concomitantes de la bilirrubina. Se deben realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de comenzar el tratamiento con Esbriet, a intervalos mensuales durante los 6 primeros meses y posteriormente cada 3 meses. Si produce una elevación importante de las aminotransferasas hepáticas, se debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el tratamiento siguiendo las pautas del apartado 2.2 Posología y forma de administración. En pacientes con elevaciones confirmadas de la concentración de ALT, AST o bilirrubina durante el tratamiento, quizá sea preciso ajustar la dosis.

Reacción y exantema por fotosensibilidad

Durante el tratamiento con Esbriet se debe evitar o reducir al mínimo la exposición a la luz solar directa (incluidas las lámparas de luz ultravioleta). Se debe indicar a los pacientes que utilicen a diario un protector solar eficaz, que vistan ropa que los proteja de la exposición solar y que eviten usar medicamentos conocidos por causar fotosensibilidad. Se les debe indicar también que informen al médico si

presentan síntomas de reacción o exantema por fotosensibilidad. Puede ser preciso ajustar la dosis o suspender temporalmente el tratamiento en caso de reacción o exantema por fotosensibilidad

Reacciones adversas: La seguridad de Esbriet se ha evaluado en 623 pacientes de tres estudios clínicos de fase III [8]. La tabla 1 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de Esbriet en ensayos clínicos.

En este apartado se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

Tabla 1: Reacciones adversas en pacientes tratados con Esbriet en ensayos clínicos [8]

Reacción adversa (MedDRA)	Esbriet (n = 623)	
Clase de órganos y sistemas	Todos los grados (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Anorexia	13,0%	Muy frecuente
Disminución del peso	10,1%	Muy frecuente
Disminución del apetito	8,0%	Frecuente
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	10,4%	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	22,0%	Muy frecuente
Mareos	18,0%	Muy frecuente
Disgeusia	5,8%	Frecuente
Trastornos gastrointestinales		
Dispepsia	18,5%	Muy frecuente
Náuseas	36,1%	Muy frecuente
Diarrea	25,8%	Muy frecuente
Dolor abdominal	6,3%	Frecuente
Vómitos	13,3%	Muy frecuente
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	11,1%	Muy frecuente
Trastornos hepato biliares		
ALT elevada	3,2%	Frecuente
AST elevada	2,7%	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Reacción de fotosensibilidad	9,3%	Frecuente
Exantema	30,3%	Muy frecuente
Prurito	7,9%	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgias	10,0%	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga	26,0%	Muy frecuente
Astenia	6,4%	Frecuente

Interacciones: La pirfenidona es metabolizada principalmente por el CYP1A2, y en menor grado por otras formas del citocromo P450, como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1.

Fluvoxamina e inhibidores del CYP1A2

En un estudio de fase I, la administración conjunta de Esbriet y fluvoxamina (un inhibidor potente del CYP1A2 que también tiene efectos inhibidores de otras isoformas del citocromo P450 [CYP2C9, 2C19 y 2D6]) hizo que la exposición a la pirfenidona aumentara 4 veces en sujetos no fumadores

Esbriet está contraindicado en pacientes bajo tratamiento concomitante con fluvoxamina. Se suspenderá la administración de fluvoxamina antes de iniciar el tratamiento con Esbriet y durante el mismo, debido al aclaramiento reducido de la pirfenidona.

Extrapolaciones in vitro e in vivo indican que los inhibidores potentes y selectivos del CYP1A2 pueden aumentar la exposición a la pirfenidona aproximadamente de 2 a

4 veces. Si no se puede evitar el uso concomitante de Esbriet y de un inhibidor potente y selectivo del CYP1A2, la dosis de Esbriet debe reducirse a 801 mg al día (267 mg tres veces al día). Se vigilará estrechamente a los pacientes para detectar la aparición de reacciones adversas asociadas al tratamiento con Esbriet. Se suspenderá el tratamiento con Esbriet si fuera preciso.

La coadministración de Esbriet y 750 mg de ciprofloxacino (un inhibidor moderado y selectivo del CYP1A2) aumentó la exposición a la pirfenidona en un 81% [6]. Si no se puede evitar la administración de ciprofloxacino en dosis de 750 mg 2 veces al día, se reducirá la dosis de Esbriet a 1602 mg al día (534 mg, 3 veces al día). Esbriet debe usarse con precaución cuando se administre ciprofloxacino en una dosis de 250 mg o 500 mg 1 o 2 veces al día.

Se usará Esbriet con cautela en pacientes que reciban otros inhibidores moderados del CYP1A2.

Durante el tratamiento con Esbriet, se evitará administrar fármacos o combinaciones de fármacos que sean inhibidores moderados o potentes del CYP1A2 y además de una o más de las isoformas del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de la pirfenidona (es decir, CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1).

Tabaco e inductores del CYP1A2

Un estudio de interacciones de fase I evaluó el efecto del tabaco (inductor del CYP1A2) en la farmacocinética de Esbriet. La exposición a la pirfenidona fue un 50% menor en los fumadores que en los no fumadores. El consumo de tabaco puede inducir la producción de enzimas hepáticas y, en consecuencia, aumentar el aclaramiento de Esbriet y reducir la exposición al mismo. Durante el tratamiento con Esbriet se evitará usar concomitantemente inductores potentes del CYP1A2,

como el tabaco, puesto que se ha observado una relación entre el consumo de tabaco y la posible inducción del CYP1A2. Se debe recomendar a los pacientes que dejen de tomar inhibidores potentes del CYP1A2, que dejen de fumar antes de comenzar el tratamiento con pirfenidona y no fumen durante el mismo.

En el caso de los inductores moderados del CYP1A2 (por ejemplo: omeprazol), el uso concomitante puede dar lugar, en teoría, a una disminución de las concentraciones plasmáticas de pirfenidona.

La coadministración de medicamentos que sean inductores potentes tanto del CYP1A2 como de las otras isoformas del citocromo P450 que intervienen en el metabolismo de la pirfenidona (por ejemplo: rifampicina) puede dar lugar a una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de la pirfenidona. Siempre que sea posible se evitará administrar estos medicamentos

Vía de administración: Oral

Dosificación y grupo etario: Método de administración

Esbriet debe ingerirse entero con agua y tomarse con alimentos para reducir la posibilidad de náuseas y mareos (v. 2.6 Reacciones adversas y 3.2 Propiedades farmacocinéticas).

Posología

Adultos

La dosis diaria recomendada de Esbriet en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática es de 801 mg 3 veces al día con alimentos (dosis total de 2403 mg/día).

Una vez iniciado el tratamiento, la dosis debe aumentarse gradualmente, durante un periodo de 14 días, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 2403 mg/d, de la siguiente forma:

- Días 1-7: una dosis de 267 mg administrada 3 veces al día (801 mg/d)
- Días 8-14: una dosis de 534 mg administrada 3 veces al día (1602 mg/d)
- Del día 15 en adelante: una dosis de 801 mg administrada 3 veces al día (2403 mg/d)

En ningún caso se recomiendan dosis superiores a 2403 mg/día (v. 2.7 Sobredosis).

Los pacientes que dejen de tomar el tratamiento con Esbriet durante 14 días consecutivos o más tiempo deben reiniciar el tratamiento con una pauta de aumento gradual de la dosis durante las 2 primeras semanas hasta alcanzar la dosis diaria recomendada.

Si el tratamiento se interrumpe durante menos de 14 días consecutivos, podrá reanudarse con la dosis diaria recomendada previa sin necesidad de un aumento gradual.

Ajustes de la dosis y otras consideraciones

Eventos gastrointestinales: Si el paciente presenta intolerancia al tratamiento debido a efectos secundarios gastrointestinales, se le debe recordar que tome el medicamento con alimentos. Si los síntomas persisten, se puede reducir la dosis de Esbriet a 267-534 mg 2-3 veces al día con alimentos y aumentarla gradualmente hasta alcanzar la dosis diaria recomendada según la vaya tolerando el paciente. Si los síntomas persisten, se puede indicar al paciente que interrumpa el tratamiento durante 1 a 2 semanas para dejar que remitan los síntomas.

Reacción o exantema por fotosensibilidad: Si el paciente presenta una reacción o un exantema por fotosensibilidad de leve a moderado, se le debe recordar que utilice diariamente un protector solar y evite la exposición al sol (v. 2.4 Advertencias y precauciones) [2]. Se puede reducir la dosis de Esbriet a 801 mg al día (267 mg 3 veces al día). Si el exantema persiste al cabo de 7 días, se debe suspender el tratamiento con Esbriet durante 15 días y volver a aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, tal como se hizo en el periodo inicial de incremento de la dosis

Si el paciente presenta una reacción o un exantema por fotosensibilidad de carácter grave, se le debe indicar que suspenda la medicación y consulte al médico (v. 2.4 Advertencias y precauciones). Cuando haya remitido el exantema, se puede reanudar el tratamiento con Esbriet y aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, conforme al criterio del médico

Función hepática: En el caso de que se produzca una elevación importante de la alanina-aminotransferasa (ALT) o la aspartato-aminotransferasa (AST), con o sin elevación de la bilirrubina, se debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el tratamiento.

Recomendaciones en caso de elevación de la ALT, la AST y la bilirrubina sérica: Si el paciente presenta elevaciones de las aminotransferasas entre >3 y ≤ 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) después de iniciar el tratamiento con Esbriet, se debe suspender cualquier medicamento que pueda dar lugar a dicha elevación, descartar otras causas y vigilar de cerca al paciente. Si está indicado desde el punto de vista clínico, se reducirá la dosis de Esbriet o se interrumpirá el tratamiento. Cuando los resultados de las pruebas de la función hepática vuelvan a estar dentro de los límites normales, se podrá aumentar de nuevo la dosis de Esbriet, de manera gradual, hasta alcanzar la dosis diaria recomendada, si es que el paciente la tolera.

Si el paciente presenta una elevación de las aminotransferasas ≤ 5 veces por encima del LSN acompañada de síntomas o hiperbilirrubinemia, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Esbriet.

Si el paciente presenta una elevación de las aminotransferasas >5 veces por encima del LSN, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Esbriet

Condición de venta: No indica en el formato

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017037118 del 20 de Noviembre de 2017 emitido con base en el concepto del Acta No. 02 de 2017 SEM Segunda Parte, numeral 3.1.6.7., con el fin de continuar con la aprobación de la Evaluación Farmacológica de la Nueva Concentración para el producto de la referencia.

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

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1 ERIVEDGE

Expediente : 20048393
Radicado : 20181088652
Fecha : 07/05/2018
Interesado : Productos Roche S.A

Composición: Cada cápsula dura contiene 150mg de Vismodegib

Forma Farmacéutica: Cápsula de gelatina dura

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma baso celular avanzado en los que la cirugía no es adecuada.

Contraindicaciones: Erivedge está contraindicado en las mujeres lactantes durante el tratamiento y hasta 24 meses después de recibir la última dosis, ya que podría causar graves defectos del desarrollo en los lactantes y niños amamantados

Precauciones y advertencias:

Muerte embriofetal o defectos congénitos graves: erivedge puede causar muerte embriofetal o defectos congénitos graves cuando se administra a mujeres embarazadas. Se ha demostrado que los inhibidores de la vía hedgehog, como

erivedge, son embriotóxicos o teratógenos en múltiples especies animales, y pueden causar graves defectos de la línea media, adactilia y otras malformaciones irreversibles en el embrión o el feto. Erivedge no debe usarse durante el embarazo, salvo en casos graves potencialmente mortales en los que el beneficio esperado para la paciente sea mayor que el riesgo para el feto. Embarazo: pacientes de sexo femenino: las mujeres embarazadas no deben tomar erivedge, dado el riesgo de muerte embriofetal o de defectos congénitos graves causados por erivedge, salvo en casos graves potencialmente mortales, en los que el beneficio esperado para la paciente sea mayor que el riesgo para el feto. Las mujeres en edad de procrear deben utilizar 2 métodos anticonceptivos aceptables (incluido un método de barrera aceptable con espermicida, cuando sea posible) durante el tratamiento y hasta 7 meses después de concluir la administración. Se aconsejará a cada paciente acerca de los métodos anticonceptivos disponibles. Se considera que los siguientes métodos de anticoncepción primaria son aceptables, siempre que resulten apropiados desde el punto de vista médico: anticonceptivos hormonales combinados, implante hormonal subcutáneo, parche hormonal, anticonceptivos hormonales (sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona depot), ligadura de trompas, vasectomía y dispositivo intrauterino (diu). Los siguientes son métodos aceptables de anticoncepción secundaria (métodos de barrera): cualquier preservativo masculino (con espermicida cuando sea posible) o diafragma (con espermicida cuando sea posible). se realizará una prueba de embarazo en el consultorio o en laboratorio en los 7 días anteriores al inicio del tratamiento con erivedge y mensualmente durante el tratamiento. si la paciente queda embarazada, debe notificárselo inmediatamente al médico que la atiende para que éste evalúe la situación y asesore a la paciente convenientemente.

Pacientes de sexo masculino: los pacientes varones, cuando mantengan relaciones sexuales, deben usar preservativos con espermicida (cuando sea posible) mientras sigan el tratamiento con erivedge y hasta 2 meses después de recibir la última dosis, incluso aunque se hayan sometido a una vasectomía. Efectos sobre el desarrollo posnatal: en ratas tratadas con vismodegib se han observado efectos adversos irreversibles en los dientes en crecimiento, así como el cierre prematuro de la placa epifisaria. Mujeres lactantes: no se sabe en qué medida pasa el vismodegib a la leche materna. Dado que puede causar graves defectos del desarrollo, está contraindicada la lactancia en las mujeres que estén bajo tratamiento con vismodegib o que lo hayan tomado en los 7 últimos meses. Donación de sangre: los pacientes no deben donar sangre o productos sanguíneos mientras sigan el tratamiento y durante los 7 meses posteriores a la administración de la última dosis de erivedge.

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
- Modificación de Reacciones Adversas
- Modificación de Interacciones
- Información Para Prescribir Versión 8.0 de Febrero de 2018

Nueva Dosificación:

Como se encuentra en el Registro Sanitario:

Posología y administración

Dosis habitual

La dosis diaria recomendada de Erivedge es de 150 mg.

Erivedge debe tomarse una vez al día, con o sin alimentos. Las cápsulas deben tragarse enteras; en ningún caso deben abrirse o masticarse.

La administración de Erivedge debe mantenerse hasta la progresión de la enfermedad o hasta que aparezcan reacciones adversas inaceptables.

Dosis omitidas

Se indicará a los pacientes que, si omiten la toma de alguna dosis de Erivedge, no tienen que tomar o compensar esa dosis, sino que deben proseguir la administración con la siguiente dosis programada.

Pautas posológicas especiales

Pacientes geriátricos: No es necesario ajustar la dosis en los pacientes mayores de 65 años.

Pacientes pediátricos: No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Erivedge en pacientes pediátricos

Como se solicita en el Formulario:

Posología y administración

Dosis habitual

La dosis diaria recomendada de Erivedge es de 150 mg.

Erivedge debe tomarse una vez al día, con o sin alimentos. Las cápsulas deben tragarse enteras; en ningún caso deben abrirse o masticarse.

La administración de Erivedge debe mantenerse hasta la progresión de la enfermedad o hasta que aparezcan reacciones adversas inaceptables.

Modificaciones de la dosis

El tratamiento puede interrumpirse durante un periodo de hasta 8 semanas para facilitar el control de la tolerabilidad individual

Dosis omitidas

Se indicará a los pacientes que, si omiten la toma de alguna de las dosis previstas de Erivedge, no tienen que tomar o compensar esa dosis, sino que deben proseguir la administración con la siguiente dosis programada.

Pautas posológicas especiales:

Uso en pediatría: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Erivedge en niños y adolescentes (de <18 años de edad)

Uso en geriatría: No es necesario ajustar la dosis de Erivedge en los pacientes de edad ≥ 65 años.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Como se encuentra en el Registro Sanitario:

Advertencias y precauciones

Advertencias y precauciones generales

Muerte embriofetal

Efectos sobre el desarrollo posnatal

Se han descrito casos de fusión prematura de las epífisis en pacientes expuestos a Erivedge. En ocasiones esta fusión progresó después de suspender la administración del fármaco. En ratas tratadas con vismodegib se han observado efectos adversos irreversibles en los dientes en crecimiento, así como el cierre prematuro de la placa epifisaria.

Uso en poblaciones especiales

Embarazo

No se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres embarazadas tratadas con Erivedge. Se ha demostrado que el vismodegib es embriotóxico y teratógeno en animales. Debido al papel fundamental de la vía hedgehog en la embriogénesis y a los conocidos efectos del vismodegib en el desarrollo prenatal y posnatal, se debe advertir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que eviten quedar embarazadas mientras toman Erivedge y hasta 24 meses

después de recibir la última dosis. Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben utilizar dos métodos anticonceptivos aceptables (incluido un método de barrera aceptable con espermicida, cuando sea posible) durante el tratamiento y hasta 24 meses después de concluirlo. Entre los métodos aceptables de anticoncepción primaria se encuentran los siguientes: anticonceptivos orales combinados, implante hormonal subcutáneo, parche hormonal, anticonceptivos hormonales (sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona depot), ligadura de trompas, vasectomía y dispositivo intrauterino (DIU). Entre las formas aceptables de anticoncepción de barrera se encuentran las siguientes: cualquier preservativo masculino (con espermicida cuando sea posible) o diafragma (con espermicida cuando sea posible).

Fecundidad

Erivedge puede afectar a la fecundidad. En ensayos clínicos se han observado casos de amenorrea en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas. No se sabe si el trastorno de la fecundidad es reversible. En el caso de las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, antes de empezar el tratamiento con Erivedge es preciso comentar con ellas las estrategias de preservación de la fecundidad que existen.

Como se solicita en el Formulario:

Advertencias y precauciones

Advertencias y precauciones generales

Efectos sobre el desarrollo posnatal

Se han descrito casos de fusión prematura de las epífisis (FPE) y de pubertad precoz en pacientes expuestos a Erivedge. En algunos casos de de FPE, esta fusión progresó después de suspender la administración del fármaco [39]. En ratas tratadas con vismodegib se han observado efectos adversos irreversibles en los dientes en crecimiento, así como el cierre prematuro de la placa epifisaria.

Uso en poblaciones especiales

Mujeres y hombres con posibilidad de procrear

Fecundidad

Erivedge puede afectar a la fecundidad. En ensayos clínicos se han observado casos de amenorrea en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas. No se sabe si el trastorno de la fecundidad es reversible. En el caso de las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, antes de empezar el tratamiento con

Erivedge es preciso comentar con ellas las estrategias de preservación de la fecundidad que existen.

Prueba de embarazo

Debe realizarse una prueba de embarazo en una consulta médica o en el laboratorio en los 7 días anteriores al inicio del tratamiento con Erivedge y luego una vez al mes durante el tratamiento

Anticoncepción

Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben utilizar 2 métodos anticonceptivos aceptables (incluido un método de barrera aceptable con espermicida, cuando sea posible) durante el tratamiento y hasta 24 meses después de concluirlo. Entre los métodos aceptables de anticoncepción primaria se encuentran los siguientes: anticonceptivos orales combinados, implante hormonal subcutáneo, parche hormonal, anticonceptivos hormonales (sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona depot), ligadura de trompas, vasectomía y dispositivo intrauterino (DIU). Entre las formas aceptables de anticoncepción de barrera se encuentran las siguientes: cualquier preservativo masculino (con espermicida cuando sea posible) o diafragma (con espermicida cuando sea posible).

Embarazo

No se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres embarazadas tratadas con Erivedge. Se ha demostrado que el vismodegib es embriotóxico y teratígeno en animales. Debido al papel fundamental de la vía hedgehog en la embriogénesis y a los conocidos efectos del vismodegib en el desarrollo prenatal y posnatal, se debe advertir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que eviten quedar embarazadas mientras toman Erivedge y hasta 24 meses después de recibir la última dosis.

Lactancia

No se sabe si el vismodegib se excreta en la leche materna humana. Erivedge está contraindicado en las mujeres lactantes, dado su potencial de causar graves defectos del desarrollo en los lactantes y niños amamantados

Uso en pediatría

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Erivedge en pacientes de menos de 18 años de edad. Se han descrito casos de fusión prematura de las epífisis y de pubertad precoz en pacientes pediátricos expuestos a Erivedge

Uso en geriatría

Del total de pacientes que participaron en estudios clínicos de Erivedge y padecían un CBC avanzado, cerca del 40% tenían ≥ 65 años; no se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad y la eficacia entre esta población y pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos para evaluar el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética del vismodegib. Los resultados de un análisis farmacocinético poblacional no evidenciaron que la insuficiencia renal repercutiera en la farmacocinética del vismodegib. No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Se evaluaron la farmacocinética, la seguridad y la tolerabilidad del vismodegib en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave en un estudio clínico específico, tras administrar dosis múltiples de vismodegib. Los resultados no evidenciaron que la insuficiencia hepática repercutiera en la farmacocinética del vismodegib. No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave.

Nuevas Reacciones Adversas:

Como se encuentra en el Registro Sanitario

Reacciones adversas

Ensayos clínicos

La seguridad de Erivedge se ha evaluado en más de 2300 pacientes y voluntarios sanos en estudios clínicos. Los datos que se presentan a continuación corresponden a 138 pacientes con CBC avanzado que participaron en 4 ensayos de fase I y de fase II sin enmascaramiento y en un estudio posterior a la aprobación y recibieron al menos una dosis de Erivedge en monoterapia de > 150 mg. Las dosis > 150 mg no se tradujeron en mayores concentraciones plasmáticas en los ensayos clínicos; en el análisis se ha incluido a los pacientes tratados con dosis > 150 mg.

Las reacciones adversas (RA) más frecuentes ($> 10\%$) notificadas en estos estudios clínicos con Erivedge se resumen en la siguiente tabla

Tabla 1: Reacciones adversas que afectaron a $> 10\%$ de los pacientes con CBC avanzado

Término preferido del MedDRA	Todos los pacientes con CBC avanzado (n=138)		
	Todos los grados* (%)	Grado 3* (%)	Grado 4* (%)
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	48 (34,8%)	0	0-
Diarrea	46 (33,3%)	3 (2,2%)	0-
Estreñimiento	32 (23,2%)	0-	0-
Vómitos	23 (16,7%)	0-	0-
Dispepsia	15 (10,9%)	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	65 (47,1%)	8 (5,8%)	1 (0,7%)
Exploraciones complementarias			
Disminución del peso	69 (50,0%)	14 (10,1%)	0-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Disminución del apetito	41 (29,7%)	3 (2,2%)	0-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	103 (74,6%)	7 (5,1%)	0-
Artralgias	23 (16,7%)	1 (0,7%)	0
Dolor en las extremidades	14 (10,1%)	1 (0,7%)	0
Trastornos del sistema nervioso			
Disgeusia	81 (58,7%)	0-	0-
Ageusia	15 (10,9%)	0-	0-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Alopecia	91 (65,9%)	0-	0-

MedDRA = Diccionario médico para las actividades de registro.

* Versión 3.0 de los NCI-CTCAE (criterios de toxicidad comunes del National Cancer Institute referentes a los acontecimientos adversos).

Otras reacciones adversas que afectaron a > 10% de un subgrupo de pacientes en riesgo:

Trastornos del sistema reproductor y de la mama: De los 138 pacientes con CBC avanzado, 10 eran mujeres con posibilidad de quedar embarazadas. Tres de estas mujeres (30%) experimentaron amenorrea.

Las siguientes reacciones adversas afectaron a < 10% de los pacientes con carcinoma basocelular avanzado tratados con Erivedge: Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor en la parte superior del abdomen.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración: Astenia

Exploraciones complementarias: Enzimas hepáticas elevadas**, Creatina-cinasa en sangre elevada.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación

Trastornos musculoesqueléticos: dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor torácico musculoesquelético, mialgia, dolor de costado.

Trastornos del sistema nervioso: hipogeusia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Madarosis, crecimiento anormal del pelo.

** El término «enzimas hepáticas elevadas» incluye los siguientes términos preferidos de eventos adversos notificados: enzimas hepáticas elevadas, aspartatoaminotransferasa (AST) elevada, resultados anormales en las pruebas de la función hepática, fosfatasa alcalina elevada en sangre, y-glutamyl transferasa (GGT) elevada y bilirrubina elevada en sangre.

En general, el perfil de seguridad observado fue constante tanto en los pacientes con CBC metastásico como en los pacientes con CBC localmente avanzado, tal como se ha descrito anteriormente.

Alteraciones analíticas

En los 138 pacientes con CBC avanzado, las anomalías de grado 3 de los parámetros analíticos después del inicio de los estudios fueron poco frecuentes (< 5%) y no se registró ninguna anomalía analítica de grado 4. Las anomalías analíticas ($n > 1$) que supusieron un cambio desde el valor inicial hasta una RA de grado 3 fueron la concentración de sodio reducida ($n=7$), la concentración de potasio reducida ($n=2$) y el nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) elevado ($n=3$).

Poscomercialización: Se han notificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Erivedge desde su aprobación: Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Fusión prematura de las epífisis

Como se solicita en el Formulario:

Reacciones adversas

Ensayos clínicos

La seguridad de Erivedge se ha evaluado en más de 2300 pacientes y voluntarios sanos en estudios clínicos. Los datos que se presentan a continuación corresponden a 138 pacientes con CBC avanzado que participaron en 4 ensayos de fase I y de fase II sin enmascaramiento y en un estudio posterior a la aprobación y recibieron al menos una dosis de Erivedge en monoterapia de ≥ 150 mg. Las dosis > 150 mg no se tradujeron en mayores concentraciones plasmáticas en los ensayos clínicos; en el análisis se ha incluido a los pacientes tratados con dosis > 150 mg.

Las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos (tabla 1) se enumeran según la categoría MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado. Las categorías de frecuencia correspondientes de cada una de las reacciones adversas se asignan según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$),

frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas que afectaron a pacientes con CBC avanzado tratados con Erivedge en ensayos clínicos [11, 12, 26, 27, 30, 31, 37, 38]

Término preferente del MedDRA	Todos los pacientes con CBC avanzado ($n = 138$)			
	Todos los grados* /%	Grado 3* /%	Grado 4* /%	Frecuencia (todos los grados)
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	48 (34,8 %)	0	0	muy frecuente
Diarrea	46 (33,3 %)	3 (2,2 %)	0	muy frecuente
Estreñimiento	32 (23,2 %)	0	0	muy frecuente
Vómitos	23 (16,7 %)	0	0	muy frecuente
Dispepsia	15 (10,9 %)	1 (0,7 %)	0	muy frecuente
Dolor abdominal	9 (6,5 %)	0	0	frecuente
Dolor en la parte superior del abdomen	8 (5,8 %)	0	0	frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga	65 (47,1 %)	8 (5,8 %)	1 (0,7 %)	muy frecuente
Astenia	12 (8,7 %)	3 (2,2 %)	0	frecuente
Exploraciones complementarias				
Disminución del peso	69 (50,0 %)	14 (10,1 %)	0	muy frecuente
Enzimas hepáticas elevadas**	8 (5,8 %)	2 (1,4 %)	2 (1,4 %)	frecuente
Creatina-cinasa en sangre elevada	3 (2,2 %)	0	0	frecuente

Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Disminución del apetito	41 (29,7 %)	3 (2,2 %)	0	muy frecuente
Deshidratación	7 (5,1 %)	2 (1,4 %)	0	frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Espasmos musculares	103 (74,6 %)	7 (5,1 %)	0	muy frecuente
Artralgias	23 (16,7 %)	1 (0,7 %)	0	muy frecuente
Dolor en las extremidades	14 (10,1 %)	1 (0,7 %)	0	muy frecuente
Dolor de espalda	13 (9,4 %)	2 (1,4 %)	0	frecuente
Dolor torácico musculoesquelético	11 (8,0 %)	0	0	frecuente
Mialgia	10 (7,2 %)	1 (0,7 %)	0	frecuente
Dolor de costado	10 (7,2 %)	0	0	frecuente
Dolor musculoesquelético	5 (3,6 %)	0	0	
	5 (3,6 %)			
Trastornos del sistema nervioso				
Disgeusia	81 (58,7 %)	0	0	muy frecuente
Ageusia	15 (10,9 %)	0	0	muy frecuente
Hipogeusia	12 (8,7 %)	0	0	frecuente
Trastornos del sistema reproductor y de la mama				
Amenorrea***	3 (30,0 %)	2 (20,0 %)	0	muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Alopecia	91 (65,9 %)	0	0	muy frecuente
Madarosis	7 (5,1 %)	0	0	frecuente
Crecimiento anormal del pelo	6 (4,3 %)	0	0	frecuente

MedDRA = Diccionario médico para las actividades de registro.

* Versión 3.0 de los NCI-CTCAE (criterios de toxicidad comunes del National Cancer Institute referentes a los eventos adversos).

** El término «enzimas hepáticas elevadas» incluye los siguientes términos preferentes de eventos adversos notificados: enzimas hepáticas elevadas, aspartato-aminotransferasa (AST) elevada, resultados anormales en las pruebas de la función hepática, fosfatasa alcalina elevada en sangre, γ -glutamyl transferasa (GGT) elevada y bilirrubina elevada en sangre.

***De los 138 pacientes con CBC avanzado, 10 eran mujeres con posibilidad de quedar embarazadas; 3 de ellas (30 %) presentaron amenorrea.

Tabla 1a: Reacciones adversas identificadas en la experiencia poscomercialización

Término preferente de MedDRA	Categoría de frecuencia	Referencia bibliográfica en la ficha técnica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Fusión prematura de las epífisis ¹	Desconocida	39
Trastornos endocrinos Pubertad precoz ²	Desconocida	44

¹Véanse los apartados 2.4 Advertencias y precauciones, 2.5 Uso en poblaciones especiales y 3.3 Datos no clínicos sobre seguridad).

²Véanse los apartados 2.4 Advertencias y precauciones y 2.5 Uso en poblaciones especiales

Nuevas Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

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, únicamente así:

Nueva Dosificación:

Posología y administración

Dosis habitual

La dosis diaria recomendada de Erivedge es de 150 mg.

Erivedge debe tomarse una vez al día, con o sin alimentos. Las cápsulas deben tragarse enteras; en ningún caso deben abrirse o masticarse.

La administración de Erivedge debe mantenerse hasta la progresión de la enfermedad o hasta que aparezcan reacciones adversas inaceptables.

La dosis debe ser hasta 4 semanas de acuerdo a los resultados de los ensayos clínicos:

Modificaciones de la dosis

El tratamiento puede interrumpirse durante un periodo de hasta 4 semanas para facilitar el control de la tolerabilidad individual

Dosis omitidas

Se indicará a los pacientes que, si omiten la toma de alguna de las dosis previstas de Erivedge, no tienen que tomar o compensar esa dosis, sino que deben proseguir la administración con la siguiente dosis programada.

Pautas posológicas especiales:

Uso en pediatría: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Erivedge en niños y adolescentes (de <18 años de edad)

Uso en geriatría: No es necesario ajustar la dosis de Erivedge en los pacientes de edad ≥65 años.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Advertencias y precauciones generales

Efectos sobre el desarrollo posnatal

Se han descrito casos de fusión prematura de las epífisis (FPE) y de pubertad precoz en pacientes expuestos a Erivedge. En algunos casos de de FPE, esta fusión progresó después de suspender la administración del fármaco [39]. En ratas tratadas con vismodegib se han observado efectos adversos irreversibles en los dientes en crecimiento, así como el cierre prematuro de la placa epifisaria.

Uso en poblaciones especiales

Mujeres y hombres con posibilidad de procrear

Fecundidad

Erivedge puede afectar a la fecundidad. En ensayos clínicos se han observado casos de amenorrea en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas. No se sabe si el trastorno de la fecundidad es reversible. En el caso de las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, antes de empezar el tratamiento con Erivedge es preciso comentar con ellas las estrategias de preservación de la fecundidad que existen.

Prueba de embarazo

Debe realizarse una prueba de embarazo en una consulta médica o en el laboratorio en los 7 días anteriores al inicio del tratamiento con Erivedge y luego una vez al mes durante el tratamiento

Anticoncepción

Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben utilizar 2 métodos anticonceptivos aceptables (incluido un método de barrera aceptable con espermicida, cuando sea posible) durante el tratamiento y hasta 24 meses después de concluirlo. Entre los métodos aceptables de anticoncepción primaria se encuentran los siguientes: anticonceptivos orales combinados, implante hormonal subcutáneo, parche hormonal, anticonceptivos hormonales (sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona depot), ligadura de trompas, vasectomía y dispositivo intrauterino (DIU). Entre las formas aceptables de anticoncepción de barrera se encuentran las siguientes: cualquier preservativo masculino (con espermicida cuando sea posible) o diafragma (con espermicida cuando sea posible).

Embarazo

No se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres embarazadas tratadas con Erivedge. Se ha demostrado que el vismodegib es embriotóxico y teratógeno en animales. Debido al papel fundamental de la vía hedgehog en la embriogénesis y a los conocidos efectos del vismodegib en el desarrollo prenatal y posnatal, se debe advertir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que eviten quedar embarazadas mientras toman Erivedge y hasta 24 meses después de recibir la última dosis.

Lactancia

No se sabe si el vismodegib se excreta en la leche materna humana. Erivedge está contraindicado en las mujeres lactantes, dado su potencial de causar graves defectos del desarrollo en los lactantes y niños amamantados

Uso en pediatría

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Erivedge en pacientes de menos de 18 años de edad. Se han descrito casos de fusión prematura de las epífisis y de pubertad precoz en pacientes pediátricos expuestos a Erivedge

Uso en geriatría

Del total de pacientes que participaron en estudios clínicos de Erivedge y padecían un CBC avanzado, cerca del 40% tenían ≥ 65 años; no se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad y la eficacia entre esta población y pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos para evaluar el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética del vismodegib. Los resultados de un análisis farmacocinético poblacional no evidenciaron que la insuficiencia renal repercutiera en la farmacocinética del vismodegib. No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Se evaluaron la farmacocinética, la seguridad y la tolerabilidad del vismodegib en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave en un estudio clínico específico, tras administrar dosis múltiples de vismodegib. Los resultados no evidenciaron que la insuficiencia hepática repercutiera en la farmacocinética del vismodegib. No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave.

Nuevas Reacciones Adversas:

Reacciones adversas

Ensayos clínicos

La seguridad de Erivedge se ha evaluado en más de 2300 pacientes y voluntarios sanos en estudios clínicos. Los datos que se presentan a continuación corresponden a 138 pacientes con CBC avanzado que

participaron en 4 ensayos de fase I y de fase II sin enmascaramiento y en un estudio posterior a la aprobación y recibieron al menos una dosis de Erivedge en monoterapia de ≥ 150 mg. Las dosis > 150 mg no se tradujeron en mayores concentraciones plasmáticas en los ensayos clínicos; en el análisis se ha incluido a los pacientes tratados con dosis > 150 mg.

Las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos (tabla 1) se enumeran según la categoría MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado. Las categorías de frecuencia correspondientes de cada una de las reacciones adversas se asignan según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas que afectaron a pacientes con CBC avanzado tratados con Erivedge en ensayos clínicos [11, 12, 26, 27, 30, 31, 37, 38]

Término preferente del MedDRA	Todos los pacientes con CBC avanzado ($n = 138$)			
	Todos los grados* /%	Grado 3* /%	Grado 4* /%	Frecuencia (todos los grados)
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	48 (34,8 %)	0	0	muy frecuente
Diarrea	46 (33,3 %)	3 (2,2 %)	0	muy frecuente
Estreñimiento	32 (23,2 %)	0	0	muy frecuente
Vómitos	23 (16,7 %)	0	0	muy frecuente
Dispepsia	15 (10,9 %)	1 (0,7 %)	0	muy frecuente
Dolor abdominal superior del abdomen	9 (6,5 %)	0	0	frecuente
	8 (5,8 %)			frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración				

Fatiga	65	8	1	muy
Astenia	(47,1 %)	(5,8 %)	(0,7 %)	frecuente
	12 (8,7 %)	3 (2,2 %)	0	frecuente
Exploraciones complementarias				
Disminución del peso	69 (50,0 %)	14 (10,1 %)	0	muy frecuente
Enzimas hepáticas elevadas**	8 (5,8 %)	2 (1,4 %)	2 (1,4 %)	frecuente
Creatina-cinasa en sangre elevada	3 (2,2 %)	0		frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Disminución del apetito	41 (29,7 %)	3 (2,2 %)	0	muy frecuente
Deshidratación	7 (5,1 %)	2 (1,4 %)	0	frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Espasmos musculares	103 (74,6 %)	7 (5,1 %)	0	muy frecuente
Artralgias	23 (16,7 %)	1 (0,7 %)	0	muy frecuente
Dolor en las extremidades	14 (10,1 %)	1 (0,7 %)	0	muy frecuente
Dolor de espalda	13 (9,4 %)	2 (1,4 %)	0	frecuente
Dolor torácico musculoesquelético	11 (8,0 %)	0	0	frecuente
Mialgia	10 (7,2 %)	1 (0,7 %)	0	frecuente
Dolor de costado	10 (7,2 %)	0		frecuente
Dolor musculoesquelético	5 (3,6 %)	0		
	5 (3,6 %)			
Trastornos del sistema nervioso				
Disgeusia	81 (58,7 %)	0	0	muy frecuente
Ageusia	15 (10,9 %)	0	0	muy frecuente
Hipogeusia	12 (8,7 %)	0	0	frecuente

Trastornos del sistema reproductor y de la mama Amenorrea***	3 (30,0 %)	2 (20,0 %)	0	muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Alopecia	91 (65,9 %)	0	0	muy frecuente
Madarosis	7 (5,1 %)	0	0	frecuente
Crecimiento anormal del pelo	6 (4,3 %)	0	0	frecuente

MedDRA = Diccionario médico para las actividades de registro.

* Versión 3.0 de los NCI-CTCAE (criterios de toxicidad comunes del National Cancer Institute referentes a los eventos adversos).

** El término «enzimas hepáticas elevadas» incluye los siguientes términos preferentes de eventos adversos notificados: enzimas hepáticas elevadas, aspartato-aminotransferasa (AST) elevada, resultados anormales en las pruebas de la función hepática, fosfatasa alcalina elevada en sangre, y-glutamyl transferasa (GGT) elevada y bilirrubina elevada en sangre.

***De los 138 pacientes con CBC avanzado, 10 eran mujeres con posibilidad de quedar embarazadas; 3 de ellas (30 %) presentaron amenorrea.

Tabla 1a: Reacciones adversas identificadas en la experiencia poscomercialización

Término preferente de MedDRA	Categoría de frecuencia	Referencia bibliográfica en la ficha técnica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Fusión prematura de las epífisis ¹	Desconocida	39
Trastornos endocrinos		

2. Pubertad precoz ²	3. Desconocida	4. 44
---------------------------------	----------------	-------

¹Véanse los apartados 2.4 Advertencias y precauciones, 2.5 Uso en poblaciones especiales y 3.3 Datos no clínicos sobre seguridad).

²Véanse los apartados 2.4 Advertencias y precauciones y 2.5 Uso en poblaciones especiales

Nuevas Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros fármacos en el vismodegib

Fármacos que inhiben o inducen enzimas metabolizadoras

La eliminación del vismodegib se realiza por múltiples vías. El vismodegib se excreta principalmente como fármaco sin modificar. Múltiples enzimas del sistema del citocromo P450 (CYP450) producen varios metabolitos menores. No es previsible que se produzcan interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre el vismodegib y los inhibidores del CYP450. Los resultados de un estudio clínico no evidenciaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre el vismodegib y el fluconazol (un inhibidor moderado del CYP2C9) o el itraconazol (un inhibidor potente del CYP3A4) en voluntarios sanos.

No es previsible que los inductores del CYP3A4 alteren la exposición sistémica al vismodegib, dado que las concentraciones plasmáticas del vismodegib en equilibrio observadas en pacientes participantes en ensayos clínicos que fueron tratados concomitantemente con inductores del CYP3A4 (como carbamazepina, modafinilo y fenobarbital) y en los tratados concomitantemente con inhibidores del CYP3A4 (como eritromicina y fluconazol) fueron similares.

Fármacos que inhiben los sistemas de transporte de fármacos

No es previsible que se produzcan interacciones farmacocinéticas clínicamente

significativas entre el vismodegib y los inhibidores de la glucoproteína P (P-gp). Los resultados de un estudio clínico no evidenciaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre el vismodegib y el itraconazol (un inhibidor potente de la P-gp) en voluntarios sanos.

Fármacos que afectan al pH gástrico

No es previsible que se produzcan interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre el vismodegib y los fármacos que elevan el pH. Los resultados de un estudio clínico no evidenciaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre el vismodegib y el rabeprazol (un inhibidor de la bomba de protones) en voluntarios sanos.

Efectos del vismodegib en otros fármacos

No es previsible que se produzcan interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre el vismodegib y los sustratos del CYP450. Los resultados de un estudio de interacciones farmacológicas realizado en pacientes con cáncer no evidenciaron interacciones farmacocinéticas significativas entre el vismodegib y la rosiglitazona (que es sustrato del CYP2C8). Así pues, se puede descartar que el vismodegib inhiba a las enzimas del citocromo P450.

Los resultados de un estudio de interacciones farmacológicas realizado en pacientes con cáncer no evidenciaron interacciones farmacocinéticas significativas entre el vismodegib y los anticonceptivos orales etinilestradiol y noretindrona.

No es previsible que se produzcan interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre el vismodegib y la proteína de resistencia del cáncer de mama

(BCRP). Los datos in vitro indican que el vismodegib es un inhibidor del transportador BCRP. Sin embargo, las concentraciones in vitro a las que se produjo la inhibición son significativamente mayores que las concentraciones del vismodegib no unido que se observan en los pacientes.

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

3.1.9.2 VOLTAREN EMULGEL

Expediente : 227297
Radicado : 20181093071
Fecha : 11/05/2018
Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición: Cada 100g contiene 1g de Diclofenaco Sódico equivalente a 1,16g de Diclofenaco Dietilamina

Forma farmacéutica: Gel Tópico

Indicaciones:

Analgésico y antiinflamatorio

Para el alivio del dolor, inflamación y edema en:

- Lesiones de tejidos blandos, trauma en los tendones, ligamentos, músculos y articulaciones por ejemplo, debido a esguinces, torceduras, contusiones y dolor de espalda (lesiones deportivas).
- Formas localizadas de reumatismo de tejidos blandos: tendinitis (por ejemplo codo de tenista), bursitis, síndrome hombro/mano y periartropatía.

Para el alivio del dolor de artritis leve de rodilla y dedos.

Para el alivio del dolor de formas localizadas de reumatismo degenerativo, por ejemplo osteoartritis de las articulaciones periféricas y de la columna vertebral.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al diclofenaco o a cualquiera de los componentes del producto.
- Pacientes en quienes los ataques de asma, urticaria o rinitis aguda son precipitados por el ácido-acetilsalicílico u otros medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (aíne).
- Durante el último trimestre del embarazo.

Solicitud: El interesado presenta ante 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, Precauciones y Advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas
- Modificación de Interacciones
- Aprobación de la Información Para el Consumidor: Versión 03 (Mayo De 2018) Gds V 3.0 Diclofenaco Tópico - Voltaren Emulgel - Registro Sanitario: INVIMA 2008M-011124 R1

- Aprobación de la Información Para Prescribir: Versión 04 (Mayo De 2018)
GDS V 3.0 Diclofenaco Tópico - Voltaren Emulgel - Registro Sanitario:
INVIMA 2008M-011124 R1

Nueva Dosificación: Dosis y Administración

Para uso tópico únicamente.

Los pacientes deben consultar a su médico si la condición no mejora o empeora dentro de los 7 días siguientes al inicio del tratamiento.

Para adultos y adolescentes de 12 años y mayores.

Este medicamento debe ser aplicado frotando suavemente sobre el área afectada 3 o 4 veces al día. La cantidad necesaria depende del tamaño del área con dolor: 2 a 4 g de Voltaren Emulgel (una cantidad equivalente al tamaño entre una cereza y una nuez) es suficiente para tratar un área de unos 400 – 800 cm². Lavar las manos luego de la aplicación, a menos que estas sean el sitio por tratar.

La duración del tratamiento depende de la indicación y de la respuesta clínica. El producto no debe ser usado por más de 14 días en casos de lesiones de tejidos blandos o reumatismo de tejidos blandos, o por más de 21 días en dolor artrítico, a menos que sea indicado por un médico.

Información Para El Consumidor Dosis / Modo de Empleo Vía de administración: Tópica.

Adultos y adolescentes de 12 años y mayores: Aplique frotando suavemente 3 o 4 veces al día en el área del dolor o área inflamada. La cantidad necesaria dependerá del tamaño de la zona con dolor o inflamada; una cantidad equivalente al tamaño de una cereza o al de una nuez será suficiente. Lave sus manos luego de la aplicación, a menos que estas sean el sitio por tratar.

Únicamente para uso externo.

No lo use en niños menores de 12 años.

Siempre use la menor dosis efectiva y durante el tiempo más corto. No usar el producto por más de 2 semanas en casos de lesiones en músculos y articulaciones (por ejemplo: golpes, contusiones y esguinces) o tendinitis, y por más de 3 semanas en casos de dolor artrítico sin consultar a un médico o farmacéutico.

Si el dolor o la inflamación no mejoran dentro de los 7 días o si éstos empeoran, consulte con su médico

Como se encuentra en el Registro Sanitario:

“Dosis y Administración

Adultos y adolescentes de 12 años de edad en adelante:

Aplicar frotando suavemente sobre el área afectada 3 o 4 veces al día.

La cantidad necesaria depende del tamaño del área con dolor: 2 a 4 g (una cantidad equivalente al tamaño entre una cereza y una nuez) es suficiente para tratar un área de 400 – 800 cm². Lavar las manos luego de la aplicación de Voltaren Emulgel, a menos que estas sean el sitio a ser tratado.

La duración del tratamiento depende de la indicación y la respuesta clínica. El producto no debe ser usado utilizar por más de 14 días en casos de lesiones de tejidos blandos o reumatismo de tejidos blandos, o por más de 21 días en caso de dolor artrítico, a menos que sea indicado por el médico.

Cuando Voltaren Emulgel es usado sin prescripción médica, los pacientes deben consultar a su médico si la condición no mejora dentro de los 7 días o si esta empeora.

Voltaren Emulgel no es recomendado para su uso en menores de 12 años.

La dosis usual en los adultos de Voltaren Emulgel puede ser usada en personas mayores de 65 años de edad.

No exceder la dosis indicada”

Nuevas Indicaciones:

Información Para Prescribir

Indicaciones

Analgésico y Antiinflamatorio.

Para el alivio del dolor, inflamación y edema en:

- Lesiones de tejidos blandos: trauma en tendones, ligamentos, músculos y articulaciones, por ejemplo, debido a esguinces, torceduras, contusiones y dolor de espalda (lesiones deportivas);
- Formas localizadas de reumatismo de tejidos blandos: tendinitis (por ejemplo, codo del tenista), bursitis, síndrome hombro/mano y periartropatía.

Para el alivio del dolor de artritis leve de rodilla o dedos.

Para el alivio del dolor de formas localizadas de reumatismo degenerativo, por ejemplo, osteoartritis de las articulaciones periféricas y de la columna vertebral.

Información Para el Consumidor

Propiedades / Indicaciones

Para alivio del dolor muscular, cuello y espalda

Triple Acción

Alivia el dolor, reduce la inflamación y acelera el proceso de recuperación.

Su principio activo es diclofenaco, el cual pertenece a una clase terapéutica que se denomina «antiinflamatorios no esteroideos» (AINEs). Está especialmente diseñado para frotarlo sobre la piel.

Se utiliza para aliviar el dolor, reducir la inflamación y edema en un número de condiciones dolorosas que afectan las articulaciones y los músculos.

Puede ser usado para tratar:

- Lesiones de músculos y articulaciones, por ejemplo: golpes, contusiones, esguinces, dolor de espalda y lesiones deportivas.
- Tendinitis (por ejemplo, codo del tenista).
- Artritis moderada de rodilla y dedos.”

Como se encuentra en el Registro Sanitario:

“Analgésico y Antiinflamatorio

USOS

Para el alivio del dolor, inflamación y edema en:

- Lesiones de tejidos blandos, trauma en los tendones, ligamentos, músculos y articulaciones por ejemplo, debido a esguinces, torceduras, contusiones y dolor de espalda (lesiones deportivas).
- Formas localizadas de reumatismo de tejidos blandos: tendinitis (por ejemplo codo de tenista), bursitis, síndrome hombro/mano y periartropatía.

Para el alivio del dolor de artritis leve de rodilla y dedos.

Para el alivio del dolor de formas localizadas de reumatismo degenerativo, por ejemplo osteoartritis de las articulaciones periféricas y de la columna vertebral.”

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Información Para Prescribir Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida al diclofenaco o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes en quienes los ataques de asma, urticaria o rinitis aguda son provocados por el ácido acetilsalicílico u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- Durante el último trimestre de embarazo.

Precauciones y Advertencias

Debe considerarse la posibilidad de experimentar eventos adversos sistémicos (aquellos asociados con el uso de formas sistémicas de diclofenaco) si el diclofenaco tópico se usa a una dosis más alta o durante un período de tiempo más prolongado del recomendado

El diclofenaco tópico debe aplicarse solo a la piel intacta y sin enfermedad; evite la aplicación sobre lesiones cutáneas o heridas abiertas. No se debe permitir que entre en contacto con los ojos o las membranas mucosas, y no debe ingerirse.

Suspenda el tratamiento si desarrolla erupciones cutáneas luego de aplicar el producto.

El diclofenaco tópico puede ser usado con vendajes no oclusivos, pero no debe usarse con vendajes oclusivos herméticos.

Contiene ésteres de propilenglicol y benzilbenzoato que pueden causar irritación cutánea leve y localizada en algunas personas.

Información Para el Consumidor

Contraindicaciones

No debe usar el producto si:

- Es alérgico al diclofenaco u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos usados para tratar dolor, fiebre o inflamación, tales como ibuprofeno o aspirina, o cualquiera de los ingredientes que contiene este medicamento. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico.
- Los síntomas de una reacción alérgica a estos medicamentos pueden incluir: sibilancias o dificultad para respirar (asma); erupciones en la piel con ampollas o urticaria, inflamación de la cara o lengua y flujo nasal.
- Está dentro de los últimos 3 meses de embarazo.

Precauciones y Advertencias

No aplique en la piel con cortadas, heridas abiertas o que presenta erupciones o eczema. Suspenda el tratamiento si se desarrollan erupciones en la piel luego de la aplicación del producto.

No use más producto del indicado o por un periodo de tiempo más prolongado, a menos que su médico se lo recomiende.

No lo use en la boca, no ingerir y lavar las manos después de aplicarlo, a menos que estas sean el sitio por tratar. Evite la aplicación en los ojos, si esto ocurre, debe lavarlos con abundante agua limpia y consultar con su médico o farmacéutico si persiste alguna molestia.

Se puede usar con aparatos ortopédicos o vendajes empleados comúnmente para lesiones como esguinces, pero no lo use debajo de vendas herméticas (plásticas).

La formulación contiene propilenglicol y benzilbenzoato los cuales pueden causar irritaciones localizadas moderadas en la piel de algunas personas.

Como se encuentra en el Registro Sanitario:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al diclofenaco o a cualquiera de los componentes del producto.

- Pacientes en quienes los ataques de asma, urticaria o rinitis aguda son precipitados por el ácido-acetilsalicílico u otros medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE).
- Durante el último trimestre del embarazo.

Precauciones y Advertencias

La posibilidad de eventos adversos sistémicos resultantes de la aplicación de Voltaren Emulgel no puede ser excluida si el producto es usado en áreas amplias de la piel y por un período de tiempo prolongado.

Aplicar solamente sobre la piel intacta que no presente lesión o enfermedad; evite la aplicación sobre lesiones cutáneas o heridas abiertas. No debe permitirse el contacto con los ojos o membranas mucosas, ni debe ser ingerido.

Suspenda el tratamiento si se desarrolla una erupción luego de aplicar el producto.

Puede ser utilizado con vendajes no oclusivos, pero no se debe utilizar con un apósito oclusivo hermético.

La formulación contiene:

Propilenglicol y Bezilbenzoato: Pueden causar irritación moderada y localizada en la piel de algunas personas.”

Nuevas Reacciones Adversas:
Información Para Prescribir

Reacciones Adversas

Las reacciones adversas se encuentran listadas a continuación, por clase de sistema orgánico y por frecuencia. Las siguientes convenciones han sido utilizadas para la clasificación de efectos indeseados: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raro ($<1/10.000$), no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas identificadas durante el uso posterior a la comercialización se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto; se desconoce la frecuencia de estas reacciones, pero es probable que sean raras o muy raras.

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

Clasificación de Órganos y Sistemas (SOC)	Reacción Adversa	Frecuencia
Infección e infestación	Rash pustular	Muy rara
Trastornos del sistema inmune	Angioedema, hipersensibilidad (incluyendo urticaria)	Muy rara
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Asma	Muy rara
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Dermatitis (incluyendo dermatitis de contacto), rash, eritema, eczema, prurito	Frecuente
	Dermatitis ampollosa	Rara
	Reacción de fotosensibilidad	Muy rara

Información Para el Consumidor

Reacciones Adversas

Al usar este producto puede experimentar:

Erupciones en la piel con o sin ampollas; urticaria; sibilancias, dificultad para respirar o sensación de opresión en el pecho (asma); inflamación de la cara, labios, lengua o garganta; enrojecimiento o picazón de la piel.

La piel puede ser más sensible a la luz solar (sol o cabina de bronceado). Los posibles signos son quemaduras solares con picazón, hinchazón y ampollas.

Como se encuentra en el Registro Sanitario:

“Reacciones Adversas

Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$).

Infecciones o infestaciones: Muy rara: Rash pustular

Trastornos del sistema inmune: Muy rara: Hipersensibilidad (incluyendo urticaria), angioedema.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Muy rara: Asma

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Comunes: Dermatitis (incluyendo dermatitis de contacto), rash, eritema, eczema, prurito

Rara: Dermatitis ampollosa

Muy rara: Reacción de hipersensibilidad.”

Nuevas Interacciones:

Información Para Prescribir

Interacciones

Dado que la absorción sistémica de diclofenaco tópico es muy baja, las interacciones son poco probables.

Información Para El Consumidor

Interacciones

Informe a su médico o farmacéutico antes de usar si está tomando, o ha tomado recientemente, cualquier medicamento habitual en productos de venta con o sin prescripción médica

Como se encuentra en el Registro Sanitario:

“Interacciones

Debido a que la absorción sistémica de diclofenaco tópico es muy baja, las interacciones son muy poco probables.

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, únicamente así:

Nueva Dosificación:

Dosis y administración

Para uso tópico únicamente.

Los pacientes deben consultar a su médico si la condición no mejora o empeora dentro de los 7 días siguientes al inicio del tratamiento.

Para adultos y adolescentes de 12 años y mayores.

Este medicamento debe ser aplicado frotando suavemente sobre el área afectada 3 o 4 veces al día. La cantidad necesaria depende del tamaño del área con dolor: 2 a 4 g de Voltaren Emulgel (una cantidad equivalente al tamaño entre una cereza y una nuez) es suficiente para tratar un área de unos 400 – 800 cm². Lavar las manos luego de la aplicación, a menos que estas sean el sitio por tratar.

La duración del tratamiento depende de la indicación y de la respuesta clínica. El producto no debe ser usado por más de 14 días en casos de

lesiones de tejidos blandos o reumatismo de tejidos blandos, o por más de 21 días en dolor artrítico, a menos que sea indicado por un médico.

Nuevas indicaciones:

Analgésico y Antiinflamatorio.

Para el alivio del dolor, inflamación y edema en:

- Lesiones de tejidos blandos: trauma en tendones, ligamentos, músculos y articulaciones, por ejemplo, debido a esguinces, torceduras, contusiones y dolor de espalda (lesiones deportivas);
- Formas localizadas de reumatismo de tejidos blandos: tendinitis (por ejemplo, codo del tenista), bursitis, síndrome hombro/mano y periartropatía.

Para el alivio del dolor de artritis leve de rodilla o dedos.

Para el alivio del dolor de formas localizadas de reumatismo degenerativo, por ejemplo, osteoartritis de las articulaciones periféricas y de la columna vertebral.

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida al diclofenaco o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes en quienes los ataques de asma, urticaria o rinitis aguda son provocados por el ácido acetilsalicílico u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- Durante el último trimestre de embarazo.
- **Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario)**

Nuevas precauciones y advertencias:

Debe considerarse la posibilidad de experimentar eventos adversos sistémicos (aquellos asociados con el uso de formas sistémicas de diclofenaco) si el diclofenaco tópico se usa a una dosis más alta o durante un período de tiempo más prolongado del recomendado.

El diclofenaco tópico debe aplicarse solo a la piel intacta y sin enfermedad; evite la aplicación sobre lesiones cutáneas o heridas abiertas. No se debe

permitir que entre en contacto con los ojos o las membranas mucosas, y no debe ingerirse.

Suspenda el tratamiento si desarrolla erupciones cutáneas luego de aplicar el producto.

El diclofenaco tópico puede ser usado con vendajes no oclusivos, pero no debe usarse con vendajes oclusivos herméticos.

Contiene *ésteres de propilenglicol y benzilbenzoato* que pueden causar irritación cutánea leve y localizada en algunas personas.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas se encuentran listadas a continuación, por clase de sistema orgánico y por frecuencia. Las siguientes convenciones han sido utilizadas para la clasificación de efectos indeseados: *Muy frecuente* ($\geq 1/10$); *frecuente* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); *poco frecuente* ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); *raro* ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); *muy raro* ($< 1/10.000$), *no conocida* (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas identificadas durante el uso posterior a la comercialización se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto; se desconoce la frecuencia de estas reacciones, pero es probable que sean raras o muy raras.

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

CLASIFICACIÓN DE ÓRGANOS Y SISTEMAS (SOC)	REACCIÓN ADVERSA	FRECUENCIA
Infección e infestación	Rash pustular	Muy rara
Trastornos del sistema inmune	Angioedema, hipersensibilidad (incluyendo urticaria)	Muy rara
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Asma	Muy rara
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Dermatitis (incluyendo dermatitis de contacto), rash, eritema, eczema, prurito	Frecuente
	Dermatitis ampollosa	Rara
	Reacción de fotosensibilidad	Muy rara

Interacciones:

Dado que la absorción sistémica de diclofenaco tópico es muy baja, las interacciones son poco probables.

Adicionalmente, la Sala considera que la información para el consumidor y la información para prescribir deben ajustarse al presente concepto puesto que deben incluir Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario) en contraindicaciones.

3.1.9.3 VOLTAREN EMULGEL FORTE 2.32%

Expediente : 20058288
Radicado : 20181094983
Fecha : 15/05/2018
Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición: Cada 100g de gel contiene 2,32 g de diclofenaco dietilamonio equivalente a 2 g de diclofenaco sódico

Forma farmacéutica: Gel Tópico

Indicaciones:

Alivio de dolores musculares y espalda, dolor reumático, golpes, torceduras y esguinces. Reduce el edema y alivia el dolor en casos de inflamación traumática o reumática. Para el alivio del dolor asociado con artritis leve de rodilla y dedos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes de la formulación. Si ha tenido alguna vez una reacción alérgica que puede incluir síntomas como: erupciones en la piel como ampollas o urticaria, inflamación en la cara o lengua, ataque asmático, o rinitis aguda después de utilizar diclofenaco o cualquier otro antiinflamatorio no esteroideo (aine)/analgésico como ácido acetilsalicílico o ibuprofeno.

Precauciones y advertencias: no utilice voltaren® gel 2.32% en caso de que esté embarazada, especialmente durante el último trimestre del embarazo debido a la posibilidad de inercia uterina y/o cierre prematuro del ductus arterioso. Voltaren® gel 2.32%® no debe ser utilizado durante el período de lactancia. Si hay razones

de peso para usarlo, este no debe ser aplicado en los pechos y por períodos prolongados.

Aplicar voltaren® gel 2.32% solamente sobre la piel intacta; evite la aplicación sobre la piel lesionada, irritada, o heridas abiertas. Así mismo evite la aplicación en los ojos o cerca de los mismos. Si esto ocurre, lavar con abundante agua y consultar con el médico.

Voltaren® gel 2.32% se puede utilizar con vendajes no oclusivos, pero no se debe utilizar con un apósito oclusivo hermético. Voltaren® gel 2.32% no debe ser ingerido.

Descontinúe el tratamiento si se desarrolla un rash en la piel luego de la aplicación del producto.

La formulación contiene propilenglicol y butilhidroxitolueno, los cuales pueden causar irritación en la piel en algunas personas. Siga correctamente el modo de empleo. Solo para uso externo. No exceda la dosis indicada, ni utilice por más de dos semanas en casos de golpes en músculos o articulaciones y tendinitis, o por más de tres semanas en caso de dolor artrítico, a menos que sea indicado por el médico.

Cuando voltaren® gel 2.32% es usado sin prescripción médica, los pacientes deben consultar a su doctor, si los síntomas persisten o empeoran después de 7 días. Voltaren® gel 2.32% no debe ser utilizado en niños menores de 12 años 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 Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas
- Aprobación de la Información Para El Consumidor: Versión 03 (mayo de 2018) GDS V 3.0 Diclofenaco Tópico - Voltaren Emulgel Forte 2,32% - Registro Sanitario: INVIMA 2013M-0014657
- Aprobación de la Información Para Prescribir: Versión 03 (mayo de 2018) GDS V 3.0 Diclofenaco Tópico - Voltaren Emulgel Forte 2,32% - Registro Sanitario: INVIMA 2013M-0014657

Nueva Dosificación: Información Para Prescribir

Dosis y Administración

Para uso tópico únicamente.

Los pacientes deben consultar a su médico si la condición no mejora o empeora dentro de los 7 días siguientes al inicio del tratamiento.

Para adultos y adolescentes de 12 años y mayores.

Voltaren Emulgel Forte 2,32% provee alivio prolongado del dolor hasta por 12 horas (aplicado 2 veces al día - por la mañana y por la tarde). Debe ser aplicado frotando suavemente sobre el área afectada. La cantidad necesaria depende del tamaño del área con dolor: 2 a 4 g (una cantidad equivalente al tamaño entre una cereza y una nuez) es suficiente para tratar un área de unos 400 – 800 cm². Lavar las manos luego de la aplicación, a menos que estas sean el sitio por tratar.

La duración del tratamiento depende de la indicación y de la respuesta clínica. El producto no debe ser usado por más de 14 días en casos de lesiones de tejidos blandos o reumatismo de tejidos blandos, o por más de 21 días en dolor artrítico, a menos que sea indicado por un médico.

Información Para el Consumidor

Dosis / Modo De Empleo

Vía de administración: Tópica.

Adultos y adolescentes de 12 años y mayores: Aplique frotando suavemente 2 veces al día en el área del dolor o área inflamada, para un alivio prolongado hasta por 12 horas. La cantidad necesaria dependerá del tamaño de la zona con dolor o inflamada; una cantidad equivalente al tamaño de una cereza o al de una nuez será suficiente. Lave sus manos luego de la aplicación, a menos que estas sean el sitio por tratar.

Únicamente para uso externo.

No lo use en niños menores de 12 años.

Siempre use la menor dosis efectiva y durante el tiempo más corto. No usar el producto por más de 2 semanas en casos de lesiones en músculos y articulaciones (por ejemplo: golpes, contusiones y esguinces) o tendinitis, y por más de 3 semanas en casos de dolor artrítico sin consultar a un médico o farmacéutico.

Si el dolor o la inflamación no mejoran dentro de los 7 días o si éstos empeoran, consulte con su médico

Como se encuentra en el Registro Sanitario:

Dosis y Administración

Adultos y adolescentes de 12 años de edad en adelante

Aplicar frotando suavemente en la piel sobre el área afectada 2 veces al día (en la mañana y en la noche).

La cantidad necesaria depende del tamaño del área con dolor: 2 a 4g (una cantidad equivalente al tamaño entre una cereza o una nuez) de gel es suficiente para tratar un área de 400 – 800 cm². Lavar las manos luego de la aplicación, a menos que estas sean el sitio a ser tratado.

La duración del tratamiento depende de la indicación y la respuesta clínica. El producto no debe ser usado utilizar por más de 14 días en casos de lesiones de tejidos blandos o reumatismo de tejidos blandos, o por más de 21 días en caso de dolor artrítico, a menos que sea indicado por el médico.

Cuando Voltaren Emulgel Forte 2.32% es usado sin prescripción médica, los pacientes deben consultar a su médico si la condición no mejora dentro de los 7 días o si esta empeora.

Voltaren Emulgel Forte 2.32% no es recomendado para su uso en menores de 12 años.

La dosis usual en los adultos de Voltaren Emulgel Forte 2.32% puede ser usada en personas mayores de 65 años de edad.

No exceder la dosis indicada.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:
Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida al diclofenaco o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes en quienes los ataques de asma, urticaria o rinitis aguda son provocados por el ácido acetilsalicílico u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- Durante el último trimestre de embarazo.

Precauciones y Advertencias

Debe considerarse la posibilidad de experimentar eventos adversos sistémicos (aquellos asociados con el uso de formas sistémicas de diclofenaco) si el diclofenaco tópico se usa a una dosis más alta o durante un período de tiempo más prolongado del recomendado

El diclofenaco tópico debe aplicarse solo a la piel intacta y sin enfermedad; evite la aplicación sobre lesiones cutáneas o heridas abiertas. No se debe permitir que entre en contacto con los ojos o las membranas mucosas, y no debe ingerirse.

Suspenda el tratamiento si desarrolla erupciones cutáneas luego de aplicar el producto.

El diclofenaco tópico puede ser usado con vendajes no oclusivos, pero no debe usarse con vendajes oclusivos herméticos.

Contiene ésteres de propilenglicol que pueden causar irritación cutánea leve y localizada en algunas personas, y butilhidroxitolueno que puede causar reacciones cutáneas locales (por ejemplo, dermatitis de contacto) o irritación en los ojos y las membranas mucosas.

Información Para el Consumidor

Contraindicaciones

No debe usar el producto si:

- Es alérgico al diclofenaco u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos usados para tratar dolor, fiebre o inflamación, tales como ibuprofeno o aspirina, o cualquiera de los ingredientes que contiene este medicamento. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico.
- Los síntomas de una reacción alérgica a estos medicamentos pueden incluir: sibilancias o dificultad para respirar (asma); erupciones en la piel con ampollas o urticaria, inflamación de la cara o lengua y flujo nasal.

- Está dentro de los últimos 3 meses de embarazo.

Precauciones y Advertencias

No aplique en la piel con cortadas, heridas abiertas o que presenta erupciones o eczema. Suspenda el tratamiento si se desarrollan erupciones en la piel luego de la aplicación del producto.

No use más producto del indicado o por un periodo de tiempo más prolongado, a menos que su médico se lo recomiende.

No lo use en la boca, no ingerir y lavar las manos después de aplicarlo, a menos que éstas sean el sitio por tratar. Evite la aplicación en los ojos, si esto ocurre, debe lavarlos con abundante agua limpia y consultar con su médico o farmacéutico si persiste alguna molestia.

Se puede usar con aparatos ortopédicos o vendajes empleados comúnmente para lesiones como esguinces, pero no lo use debajo de vendas herméticas (plásticas).

La formulación contiene propilenglicol el cual puede causar irritaciones localizadas leves en la piel de algunas personas, y butilhidroxitolueno que puede causar reacciones locales en la piel, por ejemplo, dermatitis de contacto o irritación en los ojos y membranas mucosas

Como se encuentra en el Registro:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al diclofenaco o a cualquiera de los componentes del producto.
- Pacientes en quienes los ataques de asma, urticaria o rinitis aguda son precipitados por el ácido-acetilsalicílico u otros medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE).

Durante el último trimestre del embarazo.

Precauciones y Advertencias:

La posibilidad de eventos adversos sistémicos resultantes de la aplicación de Voltaren Emulgel Forte 2.32% no puede ser excluida si el producto es usado en área amplias de la piel y por un período de tiempo prolongado.

Aplicar solamente sobre la piel intacta que no presente lesión o enfermedad; evite la aplicación sobre lesiones cutáneas o heridas abiertas. No debe permitirse el contacto con los ojos o membranas mucosas, ni debe ser ingerido.

Suspenda el tratamiento si se desarrolla una erupción luego de aplicar el producto.

Puede ser utilizado con vendajes no oclusivos, pero no se debe utilizar con un apósito oclusivo hermético.

La formulación contiene:

Propilenglicol: Puede causar irritación moderada y localizada en la piel de algunas personas.

Butilhidroxitolueno: Puede causar reacciones locales de la piel (por ejemplo, dermatitis de contacto) o irritación en los ojos y membranas mucosas.

Nuevas Reacciones Adversas:

Información Para Prescribir

Las reacciones adversas se encuentran listadas a continuación, por clase de sistema orgánico y por frecuencia. Las siguientes convenciones han sido utilizadas para la clasificación de efectos indeseados: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raro ($< 1/10.000$), no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas identificadas durante el uso posterior a la comercialización se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto; se desconoce la frecuencia de estas reacciones, pero es probable que sean raras o muy raras.

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

Clasificación de órganos y sistemas (soc)	Reacción Adversa	Frecuencia
infección e infestación	rash pustular	muy rara
trastornos del sistema inmune	angioedema, hipersensibilidad (incluyendo urticaria)	muy rara
trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	asma	muy rara
trastornos de la piel y tejido subcutáneo	dermatitis (incluyendo dermatitis de contacto),	frecuente

	rash, eritema, eczema, prurito	
	dermatitis ampollosa	rara
	reacción de fotosensibilidad	muy rara

Información Para el Consumidor

Reacciones Adversas

Al usar este producto puede experimentar:

Erupciones en la piel con o sin ampollas; urticaria; sibilancias, dificultad para respirar o sensación de opresión en el pecho (asma); inflamación de la cara, labios, lengua o garganta; enrojecimiento o picazón de la piel.

La piel puede ser más sensible a la luz solar (sol o cabina de bronceado). Los posibles signos son quemaduras solares con picazón, hinchazón y ampollas.

Como se encuentra en el Registro Sanitario:

Nuevas Reacciones Adversas

Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); no común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$).

Infecciones o infestaciones: Muy rara: Rash pustural

Trastornos del sistema inmune: Muy rara: Hipersensibilidad (incluyendo urticaria), angioedema.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Muy rara: Asma

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Comunes: Dermatitis (incluyendo dermatitis de contacto), rash, eritema, eczema, prurito

Rara: Dermatitis ampollosa

Muy rara: Reacción de hipersensibilidad.”

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

Nueva dosificación:

Dosis y administración

Para uso tópico únicamente.

Los pacientes deben consultar a su médico si la condición no mejora o empeora dentro de los 7 días siguientes al inicio del tratamiento.

Para adultos y adolescentes de 12 años y mayores.

Voltaren Emulgel Forte 2,32% provee alivio prolongado del dolor hasta por 12 horas (aplicado 2 veces al día - por la mañana y por la tarde). Debe ser aplicado frotando suavemente sobre el área afectada. La cantidad necesaria depende del tamaño del área con dolor: 2 a 4 g (una cantidad equivalente al tamaño entre una cereza y una nuez) es suficiente para tratar un área de unos 400 – 800 cm². Lavar las manos luego de la aplicación, a menos que estas sean el sitio por tratar.

La duración del tratamiento depende de la indicación y de la respuesta clínica. El producto no debe ser usado por más de 14 días en casos de lesiones de tejidos blandos o reumatismo de tejidos blandos, o por más de 21 días en dolor artrítico, a menos que sea indicado por un médico.

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida al diclofenaco o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes en quienes los ataques de asma, urticaria o rinitis aguda son provocados por el ácido acetilsalicílico u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).
- Durante el último trimestre de embarazo.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario)

Nuevas precauciones y advertencias:

Debe considerarse la posibilidad de experimentar eventos adversos sistémicos (aquellos asociados con el uso de formas sistémicas de diclofenaco) si el diclofenaco tópico se usa a una dosis más alta o durante un período de tiempo más prolongado del recomendado.

El diclofenaco tópico debe aplicarse solo a la piel intacta y sin enfermedad; evite la aplicación sobre lesiones cutáneas o heridas abiertas. No se debe permitir que entre en contacto con los ojos o las membranas mucosas, y no debe ingerirse.

Suspenda el tratamiento si desarrolla erupciones cutáneas luego de aplicar el producto.

El diclofenaco tópico puede ser usado con vendajes no oclusivos, pero no debe usarse con vendajes oclusivos herméticos.

Contiene *ésteres de propilenglicol* que pueden causar irritación cutánea leve y localizada en algunas personas, y *butilhidroxitolueno* que puede causar reacciones cutáneas locales (por ejemplo, dermatitis de contacto) o irritación en los ojos y las membranas mucosas.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas se encuentran listadas a continuación, por clase de sistema orgánico y por frecuencia. Las siguientes convenciones han sido utilizadas para la clasificación de efectos indeseados: *Muy frecuente* ($\geq 1/10$); *frecuente* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); *poco frecuente* ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); *raro* ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); *muy raro* ($< 1/10.000$), *no conocida* (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas identificadas durante el uso posterior a la comercialización se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto; se desconoce la frecuencia de estas reacciones, pero es probable que sean raras o muy raras.

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

CLASIFICACIÓN DE ÓRGANOS Y SISTEMAS (SOC)	REACCIÓN ADVERSA	FRECUENCIA
Infección e infestación	Rash pustular	Muy rara
Trastornos del sistema inmune	Angioedema, hipersensibilidad (incluyendo urticaria)	Muy rara
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Asma	Muy rara
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Dermatitis (incluyendo dermatitis de contacto), rash,	Frecuente

	eritema, eczema, prurito	
	Dermatitis ampollosa	Rara
	Reacción de fotosensibilidad	Muy rara

Adicionalmente, la Sala considera que la información para el consumidor y la información para prescribir deben ajustarse al presente concepto puesto que deben incluir Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario) en contraindicaciones.

3.1.9.4 METHADOSE® 10 mg TABLETAS

Expediente : 19966033
 Radicado : 2017167848/2017170000
 Fecha : 22/11/2017
 Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición: Cada Tableta contiene 10mg de Metadona

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Manejo de dolor suficientemente severo para requerir tratamiento opioide diario y continuo a largo plazo y para el cual las opciones alternativas de tratamiento son inadecuadas.

Limitaciones de uso

- Debido a los riesgos de adicción, abuso y uso incorrecto con los opioides, incluso a las dosis recomendadas, y debido a los mayores riesgos de sobredosis y muerte con los opioides de larga acción, reserve las tabletas de clorhidrato de metadona para uso en pacientes para quienes las opciones alternativas de tratamiento (por ejemplo analgésicos no opioides u opioides de liberación inmediata) no son efectivos, no son tolerados o serían inadecuados de otra forma para suministrar manejo suficiente de dolor.
- Las tabletas de clorhidrato de metadona no se indican como un analgésico a necesidad.

Tratamiento de desintoxicación de adicción a opiáceos (heroína u otros medicamentos similares a la morfina).

Tratamiento de mantenimiento de adicción a opiáceos (heroína u otros medicamentos similares a la morfina), en conjunto con servicios médicos y sociales apropiados.

Contraindicaciones:

Las tabletas de clorhidrato de metadona se contraindican en pacientes con:

- Depresión respiratoria significativa
- Asma bronquial severa o aguda en un ambiente no monitoreado o en ausencia de equipo de resucitación
- Sospecha o conocimiento de íleo paralítico
- Hipersensibilidad (por ejemplo anafilaxis) a la metadona.

Advertencias y precauciones:

Adicción, abuso y uso incorrecto

Las tabletas de clorhidrato de metadona contienen metadona, una sustancia controlada sometida a fiscalización por el fondo nacional de estupefacientes (fne). Como un opioide, las tabletas de clorhidrato de metadona exponen a los usuarios a los riesgos de adicción, abuso y uso incorrecto. Ya que los opioides a largo plazo, tales como las tabletas de clorhidrato de metadona, tienen efectos farmacológicos durante un período de tiempo extendido, existe un mayor riesgo de sobredosis y muerte.

Aunque el riesgo de adicción en cualquier individuo es desconocido, éste puede ocurrir en pacientes prescritos apropiadamente con tabletas de clorhidrato de metadona y en aquellos que obtuvieron el medicamento de forma ilícita.

Puede ocurrir adicción a las dosis recomendadas y si se abusa del medicamento, o se usa incorrectamente.

Valore el riesgo de cada paciente en cuanto a la adicción, abuso o uso incorrecto de opioides, antes de la prescripción de tabletas de clorhidrato de metadona, y monitoree todos los pacientes que reciben estas tabletas de clorhidrato de metadona por el desarrollo de estos comportamientos o condiciones.

Los riesgos se incrementan en pacientes con una historia familiar o personal de abuso de sustancias (incluyendo adicción o abuso de drogas o alcohol) o

enfermedad mental (por ejemplo depresión mayor). El potencial de estos riesgos no debería, sin embargo, evitar la prescripción de tabletas de clorhidrato de metadona para el manejo apropiado del dolor en cualquier paciente determinado. A los pacientes en riesgo incrementado se les pueden prescribir opioides de larga acción tales como tabletas de clorhidrato de metadona, pero el uso en tales pacientes necesita consejo intensivo acerca de los riesgos y uso apropiado de las tabletas de clorhidrato de metadona junto con el monitoreo intensivo en busca de signos de adicción, abuso y uso incorrecto.

El abuso o uso incorrecto de las tabletas de clorhidrato de metadona por trituración, masticación, inhalación o inyección del producto disuelto resultará en la entrega no controlada de la metadona y puede resultar en sobredosis y muerte.

Los agonistas opioides tales como las tabletas de clorhidrato de metadona son buscadas por quienes abusan de drogas y personas con trastornos de adicción, y están sujetas a desviación criminal. Considere estos riesgos cuando prescriba o dispense las tabletas de clorhidrato de metadona. Estrategias para reducir estos riesgos incluyen la prescripción del medicamento en la cantidad más pequeña apropiada, y aconsejar al paciente sobre el desecho apropiado del medicamento no utilizado. Entre en contacto con el fondo nacional de estupefacientes (fne) como unidad fiscalizadora de sustancias controladas locales en busca de información sobre cómo evitar y detectar el abuso o desviación de este producto.

Depresión respiratoria potencialmente fatal

Depresión respiratoria grave, potencialmente fatal o fatal ha sido reportada con el uso de opioides de larga acción, aun cuando se utilicen como se recomienda. La depresión respiratoria del uso de opioides, si no se reconoce y trata inmediatamente, puede llevar a paro respiratorio y muerte. El manejo de la depresión respiratoria puede incluir observación cercana, medidas de soporte y uso de antagonistas opioides, dependiendo del estatus clínico del paciente. La retención de dióxido de carbono (CO₂) a partir de depresión respiratoria inducida por opioides puede exacerbar el efecto sedante de los opioides.

Aunque la depresión respiratoria grave, potencialmente fatal o fatal puede ocurrir en cualquier momento durante el uso de las tabletas de clorhidrato de metadona, el riesgo es mayor durante el inicio de la terapia o después de un incremento en la dosis. el efecto depresor respiratorio pico de la metadona ocurre más tarde, y persiste por más tiempo que el efecto analgésico pico, especialmente durante el periodo de dosificación inicial.

Monitoree los pacientes de forma cercana en busca de depresión respiratoria al iniciar la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona y después de cada incremento de dosis.

Para reducir el riesgo de depresión respiratoria, la dosificación apropiada y la titulación de las tabletas de clorhidrato de metadona son esenciales sobreestimar la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona al convertir pacientes de otro producto opioide puede resultar en una sobredosis fatal con la primera dosis.

La ingestión accidental, incluso de una dosis de tabletas de clorhidrato de metadona, especialmente por parte de los niños, puede resultar en depresión respiratoria y muerte debido a sobredosis de metadona.

Prolongación del intervalo qt potencialmente fatal

Los casos de prolongación del intervalo qt y arritmia grave (torsades de pointes) han sido observados durante el tratamiento con metadona. Estos casos parecen asociarse más comúnmente con, pero no se limitan a, tratamiento con dosis más altas (> 200 mg/día). La mayoría de los casos involucran pacientes siendo tratados por dolor con grandes dosis diarias múltiples de metadona, aunque se han reportado casos en pacientes que reciben dosis comúnmente utilizadas para tratamiento de mantenimiento de adicción a opioides.

En la mayoría de los pacientes en las dosis más bajas usualmente utilizadas para mantenimiento, medicación concomitante y/o condiciones clínicas tales como hipopotasemia se observaron como factores contribuyentes. Sin embargo, la evidencia sugiere fuertemente que la metadona presenta el potencial de efectos de conducción cardíaca adversos en algunos pacientes. Los efectos de la metadona sobre el intervalo qt se han confirmado en estudios de laboratorio in vivo, y la metadona ha mostrado inhibir los canales de potasio cardíacos en estudios in vitro.

Monitoree, de forma cercana, a los pacientes con factores de riesgo para desarrollo de intervalo qt prolongado (por ejemplo hipertrofia cardíaca, uso concomitante de diuréticos, hipopotasemia, hipomagnesemia), una historia de anomalías de conducción cardíaca, y aquellos que toman medicación que afecte la conducción cardíaca. La prolongación del intervalo qt también ha sido reportada en pacientes sin historia cardíaca previa quienes han recibido altas dosis de metadona.

Evalúe los pacientes que desarrollan prolongación del intervalo qt mientras que están en tratamiento de metadona en busca de presencia de factores de riesgo modificables, tales como medicación concomitante con efectos cardiacos, medicamentos que podrían causar anomalías de electrolitos, y medicamentos que podrían actuar como inhibidores del metabolismo de la metadona.

Solamente inicie la terapia para dolor con tabletas de clorhidrato de metadona en pacientes a quienes el beneficio anticipado sobrepasa el riesgo de prolongación del intervalo qt y desarrollo de disritmias que han sido reportadas con altas dosis de metadona.

El uso de metadona en pacientes ya conocidos por presentar un intervalo qt prolongado no se ha estudiado sistemáticamente.

Síndrome de abstinencia neonatal a opioides

El uso prolongado de tabletas de clorhidrato de metadona durante el embarazo puede resultar en señales de abstinencia en el neonato. El síndrome de abstinencia neonatal a opioides, a diferencia del síndrome de abstinencia de opioides en adultos, puede ser potencialmente fatal si no se reconoce y trata, y requiere manejo de acuerdo a protocolos desarrollados por expertos en neonatología. Si se requiere el uso de opioides durante un período prolongado en una mujer embarazada, advierta al paciente del riesgo de síndrome de abstinencia neonatal a opioides y asegure que el tratamiento apropiado esté disponible.

El síndrome de abstinencia neonatal a opioides se presenta como irritabilidad, hiperactividad y patrón de sueño anormal, gritos de alto tono, temblor, vómito, diarrea y falla en ganar peso. la iniciación, duración y severidad del síndrome de abstinencia neonatal a opioides varía con base en el opioide específico utilizado, la duración del uso, el tiempo y la cantidad del último uso materno, y la tasa de eliminación del medicamento por parte del neonato.

Interacciones con depresores del sistema nervioso central

La hipotensión, sedación profunda, coma, depresión respiratoria y muerte pueden resultar si se utilizan las tabletas de clorhidrato de metadona de manera simultánea con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central (snc) (por ejemplo, sedantes, ansiolíticos, hipnóticos, neurolépticos, otros opioides).

Al considerar el uso de tabletas de clorhidrato de metadona en un paciente que toma un depresor del snc, valore la duración del uso del depresor del snc y la

respuesta del paciente, que incluye el grado de tolerancia que ha desarrollado a la depresión del snc.

Adicionalmente, evalúe el uso, por parte del paciente, de alcohol o drogas ilícitas que causen depresión del snc. si se toma la decisión de comenzar las tabletas de clorhidrato de metadona, inicie con tabletas de clorhidrato de metadona de 2.5 mg cada 12 horas, monitoree los pacientes en busca de signos de sedación y depresión respiratoria, y considere utilizar una dosis más baja del depresor del snc concomitante.

Uso en pacientes ancianos, caquéticos y debilitados:

La depresión respiratoria potencialmente fatal es más probable que ocurra en pacientes ancianos, caquéticos o debilitados ya que éstos pueden presentar farmacocinética alterada o depuración alterada en comparación con pacientes más jóvenes, más saludables. Monitoree tales pacientes de forma cercana, particularmente al iniciar y titular con las tabletas de clorhidrato de metadona y cuando las tabletas de clorhidrato de metadona se suministren de manera concomitante con otros medicamentos que depriman la respiración.

Uso en pacientes con enfermedad pulmonar crónica:

monitoree los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica significativa o cor pulmonale, y pacientes que presenten una reserva respiratoria sustancialmente disminuida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente en busca de depresión respiratoria, particularmente cuando se inicie la terapia y se titulen con las tabletas de clorhidrato de metadona, ya que en estos pacientes, incluso dosis terapéuticas usuales de tabletas de clorhidrato de metadona pueden disminuir el control respiratorio hasta el punto de apnea. Considere el uso de analgésicos no opioides alternativos en estos pacientes si es posible.

Efecto hipotensor:

Las tabletas de clorhidrato de metadona pueden causar hipotensión severa que incluye hipotensión ortostática y síncope en pacientes ambulatorios. existe un riesgo incrementado en pacientes cuya capacidad de mantener la presión sanguínea ya ha sido comprometida por un volumen sanguíneo reducido o administración concomitante de ciertos medicamentos depresores del snc (por ejemplo, fenotiazinas o anestésicos generales). Monitoree estos pacientes en busca de señales de hipotensión después de iniciar o titular la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona.

Uso en pacientes con lesión o trauma craneoencefálico, o presión intracraneal aumentada

Monitoree los pacientes que toman tabletas de clorhidrato de metadona quienes podrían ser susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de 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 tabletas de clorhidrato de metadona. Las tabletas de clorhidrato de metadona pueden 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 las tabletas de clorhidrato de metadona en pacientes con conciencia impedida o coma.

Uso en pacientes con condiciones gastrointestinales:

Las tabletas de clorhidrato de metadona se contraindican en pacientes con íleo paralítico. Evite el uso de las tabletas de clorhidrato de metadona en pacientes con otra obstrucción gastrointestinal.

La metadona en las tabletas de clorhidrato de metadona puede causar espasmo del esfínter de oddi. Monitoree los pacientes con enfermedad del tracto biliar, que incluye pancreatitis aguda, en busca de síntomas de empeoramiento. Los opioides pueden causar incrementos en amilasa sérica.

Uso en pacientes con trastornos convulsivos o convulsiones

La metadona en las tabletas de clorhidrato de metadona puede agravar las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos, y puede inducir o agravar ataques en algunos entornos clínicos. Monitoree los pacientes con una historia de trastornos convulsivos en busca de control empeorado de las convulsiones durante la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona.

Evitar la abstinencia:

Evite el uso de analgésicos mixtos agonista / antagonista (es decir, pentazocina, nalbupina, y butorfanol) y agonista parcial (buprenorfina) en pacientes quienes hayan recibido o estén recibiendo un curso de terapia con un analgésico agonista completamente opioide, incluyendo las tabletas de clorhidrato de metadona. En

estos pacientes, los analgésicos mixtos agonista / antagonista y agonista parcial pueden reducir el efecto analgésico y/o pueden precipitar síntomas de abstinencia. Al suspender las tabletas de clorhidrato de metadona, disminuya gradualmente la dosis. No suspenda abruptamente las tabletas de clorhidrato de metadona.

Conducir y operar maquinaria:

Las tabletas de clorhidrato de metadona pueden impedir las capacidades mentales o físicas necesarias para realizar actividades potencialmente peligrosas tales como conducir un carro u operar maquinaria. Advierta a los pacientes para que no conduzcan u operen maquinaria peligrosa a menos que sean tolerantes a los efectos de las tabletas de clorhidrato de metadona y conozcan cómo reaccionarán a la medicación.

Interacciones con medicamentos serotoninérgicos - síndrome serotoninérgico

Ha habido reportes postcomercialización poco frecuentes de síndrome serotoninérgico con el uso de metadona y medicamentos con actividad serotoninérgica. Si el tratamiento concomitante de metadona y medicamentos con actividad serotoninérgica está clínicamente justificado.

Se recomienda la observación cuidadosa del paciente, especialmente al inicio del tratamiento y en los incrementos de dosis.

Solicitud: El interesado presenta alcance mediante radicado 2017170000 del 22/11/2017 a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora con el fin de allegar el ítem de precauciones y advertencias para su evaluación.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Nuevas Contraindicaciones:

Las tabletas de clorhidrato de metadona se contraindican en pacientes con:

- Depresión respiratoria significativa
- Asma bronquial aguda o severa en un ambiente no monitoreado o en ausencia de equipo de resucitación
- Sospecha o conocimiento de obstrucción gastrointestinal, incluyendo íleo paralítico
- Hipersensibilidad (por ejemplo anafilaxia) a la metadona

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Adicción, abuso y uso indebido

Las tabletas de clorhidrato de metadona contienen metadona, una sustancia controlada sometida a fiscalización por el Fondo Nacional de Estupefacientes (FNE). Como un opiáceo, las tabletas de clorhidrato de metadona exponen a los usuarios a los riesgos de adicción, abuso y uso indebido. Ya que los opiáceos a largo plazo, tales como las tabletas de clorhidrato de metadona, tienen efectos farmacológicos durante un período de tiempo extendido, existe un mayor riesgo de sobredosis y muerte.

Aunque el riesgo de adicción en cualquier individuo es desconocido, éste puede ocurrir en pacientes prescritos apropiadamente con tabletas de clorhidrato de metadona. Puede ocurrir adicción a las dosis recomendadas y si se abusa del medicamento, o se usa de forma indebida.

Valore el riesgo de cada paciente en cuanto a la adicción, abuso o uso indebido de opiáceos, antes de la prescripción de tabletas de clorhidrato de metadona, y monitoree todos los pacientes que reciben las tabletas de clorhidrato de metadona por el desarrollo de estos comportamientos y condiciones. Los riesgos se incrementan en pacientes con una historia familiar o personal de abuso de sustancias (incluyendo adicción o abuso de drogas o alcohol) o enfermedad mental (por ejemplo depresión mayor). Sin embargo, el potencial de estos riesgos no debería evitar la prescripción de tabletas de clorhidrato de metadona para el manejo apropiado del dolor en cualquier paciente dado. A los pacientes en riesgo incrementado se les pueden prescribir opiáceos de larga acción tales como tabletas de clorhidrato de metadona, pero el uso en tales pacientes necesita consejo intensivo acerca de los riesgos y uso apropiado de las tabletas de clorhidrato de metadona junto con el monitoreo intensivo en busca de signos de adicción, abuso y uso indebido.

El abuso o uso indebido de las tabletas de clorhidrato de metadona por trituración, masticación, inhalación o inyección del producto disuelto resultará en la entrega no controlada de la metadona pudiendo resultar en sobredosis y muerte.

Los agonistas opiáceos tales como las tabletas de clorhidrato de metadona son buscadas por quienes abusan de drogas y personas con trastornos de adicción, y están sujetas a desviación criminal. Considere estos riesgos cuando prescriba o dispense las tabletas de clorhidrato de metadona. Estrategias para reducir estos riesgos incluyen la prescripción del medicamento en la cantidad más pequeña apropiada, y aconsejar al paciente sobre el desecho apropiado del medicamento no utilizado. Entre en contacto con el Fondo Nacional de Estupefacientes (FNE)

como unidad fiscalizadora de sustancias controladas locales en busca de información sobre cómo evitar y detectar el abuso o desviación de este producto.

Depresión respiratoria potencialmente mortal

Se ha reportado depresión respiratoria seria, potencialmente mortal o fatal con el uso de metadona incluso cuando se utiliza según se recomienda. El efecto depresor respiratorio pico de la metadona se presenta después, y persiste por más tiempo que el efecto pico analgésico. La depresión respiratoria del uso de opiáceos, si no se reconoce y trata inmediatamente, puede llevar a paro respiratorio y muerte. El manejo de la depresión respiratoria puede incluir observación cercana, medidas de soporte y uso de antagonistas opiáceos, dependiendo del estatus clínico del paciente. La retención de dióxido de carbono (CO₂) a partir de depresión respiratoria inducida por opiáceos puede exacerbar el efecto sedante de los opiáceos.

Aunque la depresión respiratoria seria, potencialmente mortal o fatal puede ocurrir en cualquier momento durante el uso de las tabletas de clorhidrato de metadona, el riesgo es mayor durante el inicio de la terapia o después de un incremento en la dosis. El efecto depresor respiratorio pico de la metadona ocurre más tarde, y persiste por más tiempo que el efecto analgésico pico, especialmente durante el periodo de dosificación inicial. Monitoree los pacientes de forma cercana en busca de depresión respiratoria al iniciar la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona y después de cada incremento de dosis.

Para reducir el riesgo de depresión respiratoria, la dosificación apropiada y la titulación de las tabletas de clorhidrato de metadona son esenciales. Sobreestimar la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona al convertir pacientes de otro producto opiáceo puede resultar en una sobredosis fatal con la primera dosis.

La ingestión accidental, incluso de una dosis de tabletas de clorhidrato de metadona, especialmente por parte de los niños, puede resultar en depresión respiratoria y muerte debido a sobredosis de metadona.

Prolongación del intervalo QT potencialmente 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 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 cardíacos en estudios in vitro.

Monitoree de forma cercana a los pacientes con factores de riesgo para desarrollo de intervalo QT prolongado (por ejemplo hipertrofia cardíaca, uso concomitante de diuréticos, hipopotasemia, hipomagnesemia), un antecedente de anormalidades 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 cardíacos previos quienes han recibido altas dosis de metadona.

Evalúe los pacientes que desarrollan prolongación del intervalo QT mientras que están en tratamiento con metadona en busca de presencia de factores de riesgo modificables, tales como medicación concomitante con efectos cardíacos, medicamentos que podrían causar anormalidades de electrolitos, y medicamentos que podrían actuar como inhibidores del metabolismo de la metadona.

Inicie la terapia para dolor con tabletas de clorhidrato de metadona 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.

El uso de metadona en pacientes ya conocidos por presentar un intervalo QT prolongado no se ha estudiado sistemáticamente.

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. Informe al paciente el riesgo de NOWS para que la planificación adecuada para el control del neonato se pueda hacer. Los profesionales de la salud deben observar a los recién nacidos en busca de señales de NOWS y controlarlos de acuerdo a ellos

El balance entre los riesgos del Nows y los beneficios del uso materno de tabletas de clorhidrato de metadona puede diferir con base en los riesgos asociados con la condición subyacente de la madre, el dolor o la adicción y los riesgos de los tratamientos alternativos.

- Para el control del dolor, los médicos prescriptores deben discutir todas las opciones de tratamiento disponibles con las mujeres en capacidad de procrear, incluyendo las opciones no opiáceas y no farmacológicas.
- La adicción a los opiáceos sin tratar, con frecuencia, da como resultado el uso continuo o recurrente de opiáceos ilícitos y se asocia con malos desenlaces del embarazo. El Nows puede resultar de la exposición en el útero a opiáceos independientemente de la fuente. Por lo tanto, los médicos prescriptores deben discutir la importancia y los beneficios del control de la adicción de opiáceos durante el embarazo.

Riesgos del uso concomitante de los inhibidores del citocromo P450 3A4, 2B6, 2C19, 2C9 o 2D6 o suspensión de los inductores de P450 3A4, 2B6, 2C19 o 2C9

El uso concomitante de las tabletas de clorhidrato de metadona con los inhibidores 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 mortal, particularmente cuando se adiciona un inhibidor después de que se alcanza una dosificación estable de las tabletas de clorhidrato de metadona. De forma similar, la suspensión de los inductores concomitantes CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 o CYP2C9 en pacientes tratados con tabletas de clorhidrato de metadona puede aumentar las concentraciones plasmáticas de metadona, dando como resultado depresión respiratoria fatal. Considere la reducción de la dosis de las tabletas de clorhidrato de metadona cuando se utilicen los inhibidores concomitantes de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9 o CYP2D6 o la suspensión de los inductores de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 o CYP2C9 en pacientes tratados con metadona y realice un seguimiento riguroso a los pacientes en intervalos frecuentes en cuanto a 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 tabletas de clorhidrato de metadona puede disminuir las concentraciones plasmáticas de metadona, reduciendo la eficacia, y puede llevar a síntomas de abstinencia de opiáceos en pacientes físicamente dependientes de la metadona. Cuando se utilicen tabletas de clorhidrato de metadona con inductores

de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 o CYP2C9 o se suspendan inhibidores de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9 o CYP2D6, realice un seguimiento a los pacientes en cuanto a señales y síntomas de abstinencia de opiáceos y considere el aumento de la dosis de las tabletas de clorhidrato de metadona según sea necesario

Riesgos de uso concomitante con depresores del SNC

Sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte pueden resultar del uso concomitante de tabletas de clorhidrato de metadona con benzodiacepinas u otros depresores del SNC (por ejemplo, sedantes/hipnóticos no benzodiacepínicos, ansiolíticos, tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos, otros opiáceos, alcohol). Debido a los riesgos, resérvese la prescripción concomitante de estos medicamentos para el uso en pacientes para los que las opciones de tratamiento alternativas son inadecuadas.

Estudios observacionales han demostrado que el uso concomitante de los analgésicos opiáceos y las benzodiacepinas aumenta el riesgo de la mortalidad relacionada con medicamentos en comparación con el uso de analgésicos solamente. Debido a las propiedades farmacológicas similares, es razonable esperar un riesgo similar con el uso concomitante de otros medicamentos depresores del SNC con analgésicos opiáceos

Si se toma la decisión de recetar una benzodiacepina u otro depresor del SNC de manera concomitante con un analgésico opiáceo, recete las dosificaciones efectivas más bajas y las duraciones mínimas del uso concomitante. En pacientes que ya se encuentran recibiendo un analgésico opiáceo, recete una dosis inicial baja de la benzodiacepina u otro depresor del SNC que se indiquen en ausencia de un opiáceo y ajuste la dosis con base en la respuesta clínica. Realice un seguimiento riguroso en cuanto a señales y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

Informe tanto a los pacientes como a los cuidadores acerca de los riesgos de la depresión respiratoria y sedación cuando se utilizan las tabletas de clorhidrato de metadona con benzodiacepinas u otros depresores del SNC (incluidos el alcohol y las drogas ilícitas). Advierta a los pacientes sobre no conducir u operar maquinaria pesada hasta que los efectos del uso concomitante de la benzodiacepina u otro depresor del SNC se hayan determinado. Examine a los pacientes en busca de riesgo de trastornos del uso de sustancias, incluido el abuso del consumo y uso indebido de opiáceos y adviértales del riesgo de una sobredosis y la muerte asociadas con el uso de depresores del SNC adicionales incluidos el alcohol y las drogas ilícitas

Depresión respiratoria potencialmente mortal en pacientes con enfermedad pulmonar crónica o en pacientes ancianos, caquéticos o debilitados
El uso de tabletas de clorhidrato de metadona 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 de clorhidrato de metadona en un mayor riesgo de disminución del impulso respiratorio incluyendo apnea, incluso a las dosis recomendadas del medicamento

Pacientes ancianos, caquéticos o debilitados

La depresión respiratoria potencialmente mortal es más probable que ocurra en pacientes ancianos, caquéticos o debilitados ya que éstos pueden presentar farmacocinética alterada o depuración alterada en comparación con pacientes más jóvenes, más saludables

Monitoree tales pacientes de forma cercana, particularmente al iniciar y titular con las tabletas de clorhidrato de metadona y cuando las tabletas de clorhidrato de metadona se suministren de manera concomitante con otros medicamentos que deprimen la respiración. Como alternativa, considere el uso de analgésicos no opiáceos en estos pacientes.

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 de clorhidrato de metadona 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 aquellos previstos a tratar trastornos psiquiátricos como otros, como el linezolid y el azul de

metileno intravenoso). Esto se puede presentar dentro del rango de la dosis 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 dentro de varias horas a unos pocos días del uso concomitante, pero se puede presentar más tarde que eso. Suspenda las tabletas de clorhidrato de metadona si sospecha del 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, incluyendo náuseas, vómito, anorexia, fatiga, debilidad, mareos y 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 más probable de que esté asociado con la insuficiencia suprarrenal.

Hipotensión severa

Las tabletas de clorhidrato de metadona pueden causar hipotensión severa que incluye hipotensión ortostática y síncope en pacientes ambulatorios. Existe un riesgo incrementado en pacientes cuya capacidad de mantener la presión sanguínea ya ha sido comprometida por un volumen sanguíneo reducido o administración concomitante de ciertos medicamentos depresores del SNC (por ejemplo, fenotiazinas o anestésicos generales). Monitoree estos pacientes en busca de signos de hipotensión después de iniciar o titular la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona. En pacientes con shock circulatorio, las tabletas de clorhidrato de metadona pueden causar vasodilatación que puede, más adelante, reducir la salida cardíaca y la presión arterial. Evite el uso de las tabletas de clorhidrato de metadona 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 de clorhidrato de metadona pueden reducir el impulso respiratorio, y la retención de CO₂ resultante puede aumentar más la presión intracraneal. Monitoree dichos pacientes en busca de signos de sedación y depresión respiratoria, particularmente cuando se inicie el tratamiento con tabletas de clorhidrato de metadona.

Los opiáceos también pueden enmascarar el curso clínico en un paciente con una lesión craneal.

Evite el uso de las tabletas de clorhidrato de metadona en pacientes con disminución de la conciencia o coma.

Evite el uso de las tabletas de clorhidrato de metadona en pacientes con conciencia impedida o coma.

Riesgos del uso en pacientes con condiciones gastrointestinales

Las tabletas de clorhidrato de metadona se contraindican en pacientes con obstrucción gastrointestinal conocida o sospechada, incluyendo íleo paralítico.

La metadona en las tabletas de clorhidrato de metadona puede causar espasmo del esfínter de Oddi. Los opiáceos pueden causar aumentos en la amilasa sérica. Monitoree los pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluyendo pancreatitis aguda, en busca de síntomas de empeoramiento.

Riesgo incrementado de convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos

La metadona en las tabletas de clorhidrato de metadona puede aumentar la frecuencia de convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos, y puede incrementar el riesgo de convulsiones en otros entornos clínicos. Monitoree los pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos en busca de empeoramiento del control de las convulsiones durante la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona.

Abstinencia

Evite el uso de analgésicos agonista / antagonista mixtos (por ejemplo, pentazocina, nalbufina, y butorfanol) o agonista parcial (por ejemplo, buprenorfina) en pacientes que estén recibiendo un agonista opiáceo completo, incluyendo las

tabletas de clorhidrato de metadona. En estos pacientes, los analgésicos agonista / antagonista mixtos y agonista parcial pueden reducir el efecto analgésico y/o precipitar síntomas de abstinencia

Al suspender las tabletas de clorhidrato de metadona, disminuya gradualmente la dosis. No suspenda abruptamente las tabletas de clorhidrato de metadona

Riesgos al conducir y operar maquinaria

Las tabletas de clorhidrato de metadona pueden impedir las capacidades mentales o físicas necesarias para realizar actividades potencialmente peligrosas tales como conducir un carro u operar maquinaria. Advierta a los pacientes para que no conduzcan u operen maquinaria peligrosa a menos que sean tolerantes a los efectos de las tabletas de clorhidrato de metadona y conozcan cómo reaccionarán a la medicación

Interacciones de pruebas de laboratorio

Se han reportado pruebas del medicamento en la orina con resultado falso positivo para varios medicamentos incluidos la difenhidramina, doxilamina, clomipramina, clorpromazina, tioridazina, quetiapina y verapamilo.

Como se encuentran en el Registro Sanitario:

Contraindicaciones

Las tabletas de clorhidrato de metadona se contraindican en pacientes con:

- Depresión respiratoria significativa
- Asma bronquial severa o aguda en un ambiente no monitoreado o en ausencia de equipo de resucitación
- Sospecha o conocimiento de íleo paralítico
- Hipersensibilidad (por ejemplo anafilaxis) a la metadona

Advertencias y Precauciones:

Adicción, abuso y uso incorrecto

Las tabletas de clorhidrato de metadona contienen metadona, una sustancia controlada sometida a fiscalización por el Fondo Nacional de Estupefacientes (FNE). Como un opioide, las tabletas de clorhidrato de metadona exponen a los usuarios a los riesgos de adicción, abuso y uso incorrecto. Ya que los opioides a largo plazo, tales como las tabletas de clorhidrato de metadona, tienen efectos farmacológicos durante un período de tiempo extendido, existe un mayor riesgo de sobredosis y muerte.

Aunque el riesgo de adicción en cualquier individuo es desconocido, éste puede ocurrir en pacientes prescritos apropiadamente con tabletas de clorhidrato de metadona y en aquellos que obtuvieron el medicamento de forma ilícita. Puede ocurrir adicción a las dosis recomendadas y si se abusa del medicamento, o se usa incorrectamente.

Valore el riesgo de cada paciente en cuanto a la adicción, abuso o uso incorrecto de opioides, antes de la prescripción de tabletas de clorhidrato de metadona, y monitoree todos los pacientes que reciben estas tabletas de clorhidrato de metadona por el desarrollo de estos comportamientos o condiciones. Los riesgos se incrementan en pacientes con una historia familiar o personal de abuso de sustancias (incluyendo adicción o abuso de drogas o alcohol) o enfermedad mental (por ejemplo depresión mayor). El potencial de estos riesgos no debería, sin embargo, evitar la prescripción de tabletas de clorhidrato de metadona para el manejo apropiado del dolor en cualquier paciente determinado. A los pacientes en riesgo incrementado se les pueden prescribir opioides de larga acción tales como tabletas de clorhidrato de metadona, pero el uso en tales pacientes necesita consejo intensivo acerca de los riesgos y uso apropiado de las tabletas de clorhidrato de metadona junto con el monitoreo intensivo en busca de signos de adicción, abuso y uso incorrecto.

El abuso o uso incorrecto de las tabletas de clorhidrato de metadona por trituración, masticación, inhalación o inyección del producto disuelto resultará en la entrega no controlada de la metadona y puede resultar en sobredosis y muerte

Los agonistas opioides tales como las tabletas de clorhidrato de metadona son buscadas por quienes abusan de drogas y personas con trastornos de adicción, y están sujetas a desviación criminal. Considere estos riesgos cuando prescriba o dispense las tabletas de clorhidrato de metadona. Estrategias para reducir estos riesgos incluyen la prescripción del medicamento en la cantidad más pequeña apropiada, y aconsejar al paciente sobre el desecho apropiado del medicamento no utiliza. Entre en contacto con el Fondo Nacional de Estupefacientes (FNE) como unidad fiscalizadora de sustancias controladas locales en busca de información sobre cómo evitar y detectar el abuso o desviación de este producto.

Depresión respiratoria potencialmente fatal

Depresión respiratoria grave, potencialmente fatal o fatal ha sido reportada con el uso de opioides de larga acción, aun cuando se utilicen como se recomienda. La depresión respiratoria del uso de opioides, si no se reconoce y trata inmediatamente, puede llevar a paro respiratorio y muerte. El manejo de la

depresión respiratoria puede incluir observación cercana, medidas de soporte y uso de antagonistas opioides, dependiendo del estatus clínico del paciente. La retención de dióxido de carbono (CO₂) a partir de depresión respiratoria inducida por opioides puede exacerbar el efecto sedante de los opioides.

Aunque la depresión respiratoria grave, potencialmente fatal o fatal puede ocurrir en cualquier momento durante el uso de las tabletas de clorhidrato de metadona, el riesgo es mayor durante el inicio de la terapia o después de un incremento en la dosis. El efecto depresor respiratorio pico de la metadona ocurre más tarde, y persiste por más tiempo que el efecto analgésico pico, especialmente durante el periodo de dosificación inicial. Monitoree los pacientes de forma cercana en busca de depresión respiratoria al iniciar la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona y después de cada incremento de dosis.

Para reducir el riesgo de depresión respiratoria, la dosificación apropiada y la titulación de las tabletas de clorhidrato de metadona son esenciales. Sobreestimar la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona al convertir pacientes de otro producto opioide puede resultar en una sobredosis fatal con la primera dosis.

La ingestión accidental, incluso de una dosis de tabletas de clorhidrato de metadona, especialmente por parte de los niños, puede resultar en depresión respiratoria y muerte debido a sobredosis de metadona.

Prolongación del intervalo QT potencialmente fatal

Los casos de prolongación del intervalo QT y arritmia grave (torsades de pointes) han sido observados durante el tratamiento con metadona. Estos casos parecen asociarse más comúnmente con, pero no se limitan a, tratamiento con dosis más altas (> 200 mg/día). La mayoría de los casos involucran pacientes siendo tratados por dolor con grandes dosis diarias múltiples de metadona, aunque se han reportado casos en pacientes que reciben dosis comúnmente utilizadas para tratamiento de mantenimiento de adicción a opioides. En la mayoría de los pacientes en las dosis más bajas usualmente utilizadas para mantenimiento, medicación concomitante y/o condiciones clínicas tales como hipopotasemia se observaron como factores contribuyentes. Sin embargo, la evidencia sugiere fuertemente que la metadona presenta el potencial de efectos de conducción cardíaca adversos en algunos pacientes. Los efectos de la metadona sobre el intervalo QT se han confirmado en estudios de laboratorio *in vivo*, y la metadona ha mostrado inhibir los canales de potasio cardíacos en estudios *in vitro*.

Monitoree, de forma cercana, a los pacientes con factores de riesgo para desarrollo de intervalo QT prolongado (por ejemplo hipertrofia cardíaca, uso concomitante de diuréticos, hipopotasemia, hipomagnesemia), una historia de anomalías de conducción cardíaca, y aquellos que toman medicación que afecte la conducción cardíaca. La prolongación del intervalo QT también ha sido reportada en pacientes sin historia cardíaca previa quienes han recibido altas dosis de metadona.

Evalúe los pacientes que desarrollan prolongación del intervalo QT mientras que están en tratamiento de metadona en busca de presencia de factores de riesgo modificables, tales como medicación concomitante con efectos cardíacos, medicamentos que podrían causar anomalías de electrolitos, y medicamentos que podrían actuar como inhibidores del metabolismo de la metadona.

Solamente inicie la terapia para dolor con tabletas de clorhidrato de metadona en pacientes a quienes el beneficio anticipado sobrepasa el riesgo de prolongación del intervalo QT y desarrollo de disritmias que han sido reportadas con altas dosis de metadona.

El uso de metadona en pacientes ya conocidos por presentar un intervalo QT prolongado no se ha estudiado sistemáticamente.

Síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos

El uso prolongado de tabletas de clorhidrato de metadona durante el embarazo puede resultar en señales de abstinencia en el neonato. El Síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos, a diferencia del síndrome de abstinencia de opiáceos en adultos, puede ser potencialmente fatal si no se reconoce y trata, y requiere manejo de acuerdo a protocolos desarrollados por expertos en neonatología. Si se requiere el uso de opiáceos durante un período prolongado en una mujer embarazada, advierta al paciente del riesgo de síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos y asegure que el tratamiento apropiado esté disponible.

El síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos se presenta como irritabilidad, hiperactividad y patrón de sueño anormal, gritos de alto tono, temblor, vómito, diarrea y falla en ganar peso. La iniciación, duración y severidad del Síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos varía con base en el opiáceo específico utilizado, la duración del uso, el tiempo y la cantidad del último uso materno, y la tasa de eliminación del medicamento por parte del neonato

Interacciones con depresores del sistema nervioso central

La hipotensión, sedación profunda, coma, depresión respiratoria y muerte pueden resultar si se utilizan las tabletas de clorhidrato de metadona de manera simultánea con alcohol u otros depresores del Sistema nervioso central (SNC) (por ejemplo, sedantes, ansiolíticos, hipnóticos, neurolépticos, otros opioides).

Al considerar el uso de tabletas de clorhidrato de metadona en un paciente que toma un depresor del SNC, valore la duración del uso del depresor del SNC y la respuesta del paciente, que incluye el grado de tolerancia que ha desarrollado a la depresión del SNC. Adicionalmente, evalúe el uso, por parte del paciente, de alcohol o drogas ilícitas que causen depresión del SNC. Si se toma la decisión de comenzar las tabletas de clorhidrato de metadona, inicie con tabletas de clorhidrato de metadona de 2.5 mg cada 12 horas, monitoree los pacientes en busca de signos de sedación y depresión respiratoria, y considere utilizar una dosis más baja del depresor del SNC concomitante

Uso en pacientes ancianos, caquéticos y debilitados

La depresión respiratoria potencialmente fatal es más probable que ocurra en pacientes ancianos, caquéticos o debilitados ya que éstos pueden presentar farmacocinética alterada o depuración alterada en comparación con pacientes más jóvenes, más saludables. Monitoree tales pacientes de forma cercana, particularmente al iniciar y titular con las tabletas de clorhidrato de metadona y cuando las tabletas de clorhidrato de metadona se suministren de manera concomitante con otros medicamentos que depriman la respiración

Uso en pacientes con enfermedad pulmonar crónica

Monitoree los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica significativa o cor pulmonale, y pacientes que presenten una reserva respiratoria sustancialmente disminuida, hipoxia, hipercapnia o depresión respiratoria preexistente en busca de depresión respiratoria, particularmente cuando se inicie la terapia y se titulen con las tabletas de clorhidrato de metadona, ya que en estos pacientes, incluso dosis terapéuticas usuales de tabletas de clorhidrato de metadona pueden disminuir el control respiratorio hasta el punto de apnea. Considere el uso de analgésicos no opioides alternativos en estos pacientes si es posible.

Efecto hipotensor

Las tabletas de clorhidrato de metadona pueden causar hipotensión severa que incluye hipotensión ortostática y síncope en pacientes ambulatorios. Existe un riesgo incrementado en pacientes cuya capacidad de mantener la presión

sanguínea ya ha sido comprometida por un volumen sanguíneo reducido o administración concomitante de ciertos medicamentos depresores del SNC (por ejemplo, fenotiazinas o anestésicos generales). Monitoree estos pacientes en busca de señales de hipotensión después de iniciar o titular la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona.

Uso en pacientes con lesión o trauma craneoencefálico, o presión intracraneal aumentada

Monitoree los pacientes que toman tabletas de clorhidrato de metadona quienes podrían ser susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de 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 tabletas de clorhidrato de metadona. Las tabletas de clorhidrato de metadona pueden 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 las tabletas de clorhidrato de metadona en pacientes con conciencia impedida o coma.

Uso en pacientes con condiciones gastrointestinales

Las tabletas de clorhidrato de metadona se contraindican en pacientes con íleo paralítico. Evite el uso de las tabletas de clorhidrato de metadona en pacientes con otra obstrucción gastrointestinal.

La metadona en las tabletas de clorhidrato de metadona puede causar espasmo del esfínter de Oddi. Monitoree los pacientes con enfermedad del tracto biliar, que incluye pancreatitis aguda, en busca de síntomas de empeoramiento. Los opioides pueden causar incrementos en amilasa sérica.

Uso en pacientes con trastornos convulsivos o convulsiones

La metadona en las tabletas de clorhidrato de metadona puede agravar las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos, y puede inducir o agravar ataques en algunos entornos clínicos. Monitoree los pacientes con una historia de trastornos convulsivos en busca de control empeorado de las convulsiones durante la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona.

Evitar la abstinencia

Evite el uso de analgésicos mixtos agonista / antagonista (es decir, pentazocina, nalbufina, y butorfanol) y agonista parcial (buprenorfina) en pacientes quienes hayan recibido o estén recibiendo un curso de terapia con un analgésico agonista

completamente opioide, incluyendo las tabletas de clorhidrato de metadona. En estos pacientes, los analgésicos mixtos agonista / antagonista y agonista parcial pueden reducir el efecto analgésico y/o pueden precipitar síntomas de abstinencia

Al suspender las tabletas de clorhidrato de metadona, disminuya gradualmente la dosis. No suspenda abruptamente las tabletas de clorhidrato de metadona.

Conducir y operar maquinaria

Las tabletas de clorhidrato de metadona pueden impedir las capacidades mentales o físicas necesarias para realizar actividades potencialmente peligrosas tales como conducir un carro u operar maquinaria. Advierta a los pacientes para que no conduzcan u operen maquinaria peligrosa a menos que sean tolerantes a los efectos de las tabletas de clorhidrato de metadona y conozcan cómo reaccionarán a la medicación.

Interacciones con medicamentos serotoninérgicos – Síndrome serotoninérgico

Han habido reportes poscomercialización 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.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 04 de 2018 SEM, numeral 3.1.9.7., en el sentido de indicar que las Nuevas Precauciones y Advertencias son las siguientes:

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Adicción, abuso y uso indebido

Las tabletas de clorhidrato de metadona contienen metadona, una sustancia controlada sometida a fiscalización por el Fondo Nacional de Estupefacientes (FNE). Como un opiáceo, las tabletas de clorhidrato de metadona exponen a los usuarios a los riesgos de adicción, abuso y uso indebido. Ya que los opiáceos a largo plazo, tales como las tabletas de clorhidrato de metadona, tienen efectos farmacológicos durante un período de tiempo extendido, existe un mayor riesgo de sobredosis y muerte

Aunque el riesgo de adicción en cualquier individuo es desconocido, éste puede ocurrir en pacientes prescritos apropiadamente con tabletas de clorhidrato de metadona. Puede ocurrir adicción a las dosis recomendadas y si se abusa del medicamento, o se usa de forma indebida.

Valore el riesgo de cada paciente en cuanto a la adicción, abuso o uso indebido de opiáceos, antes de la prescripción de tabletas de clorhidrato de metadona, y monitoree todos los pacientes que reciben las tabletas de clorhidrato de metadona por el desarrollo de estos comportamientos y condiciones. Los riesgos se incrementan en pacientes con una historia familiar o personal de abuso de sustancias (incluyendo adicción o abuso de drogas o alcohol) o enfermedad mental (por ejemplo depresión mayor). Sin embargo, el potencial de estos riesgos no debería evitar la prescripción de tabletas de clorhidrato de metadona para el manejo apropiado del dolor en cualquier paciente dado. A los pacientes en riesgo incrementado se les pueden prescribir opiáceos de larga acción tales como tabletas de clorhidrato de metadona, pero el uso en tales pacientes necesita consejo intensivo acerca de los riesgos y uso apropiado de las tabletas de clorhidrato de metadona junto con el monitoreo intensivo en busca de signos de adicción, abuso y uso indebido.

El abuso o uso indebido de las tabletas de clorhidrato de metadona por trituración, masticación, inhalación o inyección del producto disuelto resultará en la entrega no controlada de la metadona pudiendo resultar en sobredosis y muerte

Los agonistas opiáceos tales como las tabletas de clorhidrato de metadona son buscadas por quienes abusan de drogas y personas con trastornos de adicción, y están sujetas a desviación criminal. Considere estos riesgos cuando prescriba o dispense las tabletas de clorhidrato de metadona. Estrategias para reducir estos riesgos incluyen la prescripción del medicamento en la cantidad más pequeña apropiada, y aconsejar al paciente sobre el desecho apropiado del medicamento no utilizado. Entre en contacto con el Fondo Nacional de Estupefacientes (FNE) como unidad fiscalizadora de sustancias controladas locales en busca de información sobre cómo evitar y detectar el abuso o desviación de este producto.

Depresión respiratoria potencialmente mortal

Se ha reportado depresión respiratoria seria, potencialmente mortal o fatal con el uso de metadona incluso cuando se utiliza según se recomienda. El

efecto depresor respiratorio pico de la metadona se presenta después, y persiste por más tiempo que el efecto pico analgésico. La depresión respiratoria del uso de opiáceos, si no se reconoce y trata inmediatamente, puede llevar a paro respiratorio y muerte. El manejo de la depresión respiratoria puede incluir observación cercana, medidas de soporte y uso de antagonistas opiáceos, dependiendo del estatus clínico del paciente. La retención de dióxido de carbono (CO₂) a partir de depresión respiratoria inducida por opiáceos puede exacerbar el efecto sedante de los opiáceos.

Aunque la depresión respiratoria seria, potencialmente mortal o fatal puede ocurrir en cualquier momento durante el uso de las tabletas de clorhidrato de metadona, el riesgo es mayor durante el inicio de la terapia o después de un incremento en la dosis. El efecto depresor respiratorio pico de la metadona ocurre más tarde, y persiste por más tiempo que el efecto analgésico pico, especialmente durante el periodo de dosificación inicial. Monitoree los pacientes de forma cercana en busca de depresión respiratoria al iniciar la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona y después de cada incremento de dosis.

Para reducir el riesgo de depresión respiratoria, la dosificación apropiada y la titulación de las tabletas de clorhidrato de metadona son esenciales. Sobreestimar la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona al convertir pacientes de otro producto opiáceo puede resultar en una sobredosis fatal con la primera dosis.

La ingestión accidental, incluso de una dosis de tabletas de clorhidrato de metadona, especialmente por parte de los niños, puede resultar en depresión respiratoria y muerte debido a sobredosis de metadona.

Prolongación del intervalo QT potencialmente 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 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 anormalidades 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 quienes han recibido altas dosis de metadona.

Evalúe los pacientes que desarrollan prolongación del intervalo QT mientras que están en tratamiento con metadona 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 para dolor con tabletas de clorhidrato de metadona únicamente en pacientes a quienes el beneficio anticipado sobrepasa el riesgo de prolongación del intervalo QT y desarrollo de disrritmias que han sido reportadas con altas dosis de metadona.

El uso de metadona en pacientes ya conocidos por presentar un intervalo QT prolongado no se ha estudiado sistemáticamente.

Síndrome de abstinencia 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. Informe al paciente el riesgo de NOWS para que la planificación adecuada para el control del neonato se pueda hacer. Los profesionales de la salud deben observar a los recién nacidos en busca de señales de NOWS y controlarlos de acuerdo a ellos

El balance entre los riesgos del NOWS y los beneficios del uso materno de tabletas de clorhidrato de metadona puede diferir con base en los riesgos asociados con la condición subyacente de la madre, el dolor o la adicción y los riesgos de los tratamientos alternativos.

- Para el control del dolor, los médicos prescriptores deben discutir todas las opciones de tratamiento disponibles con las mujeres en capacidad de procrear, incluyendo las opciones no opiáceas y no farmacológicas.
- La adicción a los opiáceos sin tratar, con frecuencia, da como resultado el uso continuo o recurrente de opiáceos ilícitos y se asocia con malos desenlaces del embarazo. El NOWS puede resultar de la exposición en el útero a opiáceos independientemente de la fuente. Por lo tanto, los médicos prescriptores deben discutir la importancia y los beneficios del control de la adicción de opiáceos durante el embarazo.

Riesgos del uso concomitante de los inhibidores del citocromo P450 3A4, 2B6, 2C19, 2C9 o 2D6 o suspensión de los inductores de P450 3A4, 2B6, 2C19 o 2C9

El uso concomitante de las tabletas de clorhidrato de metadona con los inhibidores 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 mortal, particularmente cuando se adiciona un inhibidor después de que se alcanza una dosificación estable de las tabletas de clorhidrato de metadona. De forma similar, la suspensión de los inductores concomitantes CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 o CYP2C9 en pacientes tratados con tabletas de clorhidrato de metadona puede aumentar las concentraciones plasmáticas de metadona, dando como resultado depresión respiratoria fatal. Considere la reducción de la dosis de las tabletas de clorhidrato de metadona cuando se utilicen los inhibidores concomitantes de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9 o CYP2D6 o la suspensión de los inductores de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 o CYP2C9 en pacientes tratados con metadona y realice un seguimiento riguroso a los pacientes en intervalos frecuentes en cuanto a 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 tabletas de clorhidrato de metadona

puede disminuir las concentraciones plasmáticas de metadona, reduciendo la eficacia, y puede llevar a síntomas de abstinencia de opiáceos en pacientes físicamente dependientes de la metadona. Cuando se utilicen tabletas de clorhidrato de metadona con inductores de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 o CYP2C9 o se suspendan inhibidores de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9 o CYP2D6, realice un seguimiento a los pacientes en cuanto a señales y síntomas de abstinencia de opiáceos y considere el aumento de la dosis de las tabletas de clorhidrato de metadona según sea necesario

Riesgos de uso concomitante con depresores del SNC

Sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte pueden resultar del uso concomitante de tabletas de clorhidrato de metadona con benzodiacepinas u otros depresores del SNC (por ejemplo, sedantes/hipnóticos no benzodiacepínicos, ansiolíticos, tranquilizantes, relajantes musculares, anestésicos generales, antipsicóticos, otros opiáceos, alcohol). Debido a los riesgos, resérvese la prescripción concomitante de estos medicamentos para el uso en pacientes para los que las opciones de tratamiento alternativas son inadecuadas.

Estudios observacionales han demostrado que el uso concomitante de los analgésicos opiáceos y las benzodiacepinas aumenta el riesgo de la mortalidad relacionada con medicamentos en comparación con el uso de analgésicos solamente. Debido a las propiedades farmacológicas similares, es razonable esperar un riesgo similar con el uso concomitante de otros medicamentos depresores del SNC con analgésicos opiáceos

Si se toma la decisión de recetar una benzodiacepina u otro depresor del SNC de manera concomitante con un analgésico opiáceo, recete las dosificaciones efectivas más bajas y las duraciones mínimas del uso concomitante. En pacientes que ya se encuentran recibiendo un analgésico opiáceo, recete una dosis inicial baja de la benzodiacepina u otro depresor del SNC que se indiquen en ausencia de un opiáceo y ajuste la dosis con base en la respuesta clínica. Realice un seguimiento riguroso en cuanto a señales y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

Informe tanto a los pacientes como a los cuidadores acerca de los riesgos de la depresión respiratoria y sedación cuando se utilizan las tabletas de clorhidrato de metadona con benzodiacepinas u otros depresores del SNC (incluidos el alcohol y las drogas ilícitas). Advierta a los pacientes sobre no conducir u operar maquinaria pesada hasta que los efectos del uso

concomitante de la benzodiacepina u otro depresor del SNC se hayan determinado. Examine a los pacientes en busca de riesgo de trastornos del uso de sustancias, incluido el abuso del consumo y uso indebido de opiáceos y adviértales del riesgo de una sobredosis y la muerte asociadas con el uso de depresores del SNC adicionales incluidos el alcohol y las drogas ilícitas

Depresión respiratoria potencialmente mortal en pacientes con enfermedad pulmonar crónica o en pacientes ancianos, caquéticos o debilitados
El uso de tabletas de clorhidrato de metadona 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 de clorhidrato de metadona en un mayor riesgo de disminución del impulso respiratorio incluyendo apnea, incluso a las dosis recomendadas del medicamento

Pacientes ancianos, caquéticos o debilitados

La depresión respiratoria potencialmente mortal es más probable que ocurra en pacientes ancianos, caquéticos o debilitados ya que éstos pueden presentar farmacocinética alterada o depuración alterada en comparación con pacientes más jóvenes, más saludables

Monitoree tales pacientes de forma cercana, particularmente al iniciar y titular con las tabletas de clorhidrato de metadona y cuando las tabletas de clorhidrato de metadona se suministren de manera concomitante con otros medicamentos que deprimen la respiración. Como alternativa, considere el uso de analgésicos no opiáceos en estos pacientes.

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 de clorhidrato de metadona 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 aquellos previstos a tratar trastornos psiquiátricos como otros, como el linezolid y el azul de metileno intravenoso). Esto se puede presentar dentro del rango de la dosis 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 dentro de varias horas a unos pocos días del uso concomitante, pero se puede presentar más tarde que eso. Suspenda las tabletas de clorhidrato de metadona si sospecha del 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, incluyendo náuseas, vómito, anorexia, fatiga, debilidad, mareos y 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 más probable de que esté asociado con la insuficiencia suprarrenal.

Hipotensión severa

Las tabletas de clorhidrato de metadona pueden causar hipotensión severa que incluye hipotensión ortostática y síncope en pacientes ambulatorios. Existe un riesgo incrementado en pacientes cuya capacidad de mantener la presión sanguínea ya ha sido comprometida por un volumen sanguíneo

reducido o administración concomitante de ciertos medicamentos depresores del SNC (por ejemplo, fenotiazinas o anestésicos generales). Monitoree estos pacientes en busca de signos de hipotensión después de iniciar o titular la dosis de tabletas de clorhidrato de metadona. En pacientes con shock circulatorio, las tabletas de clorhidrato de metadona pueden causar vasodilatación que puede, más adelante, reducir la salida cardiaca y la presión arterial. Evite el uso de las tabletas de clorhidrato de metadona 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 de clorhidrato de metadona pueden reducir el impulso respiratorio, y la retención de CO₂ resultante puede aumentar más la presión intracraneal. Monitoree dichos pacientes en busca de signos de sedación y depresión respiratoria, particularmente cuando se inicie el tratamiento con tabletas de clorhidrato de metadona.

Los opiáceos también pueden enmascarar el curso clínico en un paciente con una lesión craneal.

Evite el uso de las tabletas de clorhidrato de metadona en pacientes con disminución de la conciencia o coma.

Evite el uso de las tabletas de clorhidrato de metadona en pacientes con conciencia impedida o coma.

Riesgos del uso en pacientes con condiciones gastrointestinales

Las tabletas de clorhidrato de metadona se contraindican en pacientes con obstrucción gastrointestinal conocida o sospechada, incluyendo íleo paralítico.

La metadona en las tabletas de clorhidrato de metadona puede causar espasmo del esfínter de Oddi. Los opiáceos pueden causar aumentos en la amilasa sérica. Monitoree los pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluyendo pancreatitis aguda, en busca de síntomas de empeoramiento.

Riesgo incrementado de convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos

La metadona en las tabletas de clorhidrato de metadona puede aumentar la frecuencia de convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos, y puede incrementar el riesgo de convulsiones en otros entornos clínicos. Monitoree los pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos en busca de empeoramiento del control de las convulsiones durante la terapia con tabletas de clorhidrato de metadona.

Abstinencia

Evite el uso de analgésicos agonista / antagonista mixtos (por ejemplo, pentazocina, nalbufina, y butorfanol) o agonista parcial (por ejemplo, buprenorfina) en pacientes que estén recibiendo un agonista opiáceo completo, incluyendo las tabletas de clorhidrato de metadona. En estos pacientes, los analgésicos agonista / antagonista mixtos y agonista parcial pueden reducir el efecto analgésico y/o precipitar síntomas de abstinencia

Al suspender las tabletas de clorhidrato de metadona, disminuya gradualmente la dosis. No suspenda abruptamente las tabletas de clorhidrato de metadona

Riesgos al conducir y operar maquinaria

Las tabletas de clorhidrato de metadona pueden impedir las capacidades mentales o físicas necesarias para realizar actividades potencialmente peligrosas tales como conducir un carro u operar maquinaria. Advierta a los pacientes para que no conduzcan u operen maquinaria peligrosa a menos que sean tolerantes a los efectos de las tabletas de clorhidrato de metadona y conozcan cómo reaccionarán a la medicación

Interacciones de pruebas de laboratorio

Se han reportado pruebas del medicamento en la orina con resultado falso positivo para varios medicamentos incluidos la difenhidramina, doxilamina, clomipramina, clorpromazina, tioridazina, quetiapina y verapamilo.

3.1.9.5. DAIVONEX® UNGUENTO

Expediente : 42494

Radicado : 20181096503

Fecha : 17/05/2018
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada 100 gramos contienen 5 mg de calcipotriol

Forma farmacéutica: Ungüento

Indicaciones: Para Psoriasis Vulgaris

Contraindicaciones: Alergia a los componentes de la formula

Advertencias: Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia medica. Evite el uso durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia y durante la lactancia. El uso indiscriminado de este producto por tiempo prolongado puede ocasionar daños irreversibles a la piel. No use en superficies extensas salvo indicación de su medico. No exceda la dosis prescrita.

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 e Información Para Prescribir Versión abril de 2018

Nueva Dosificación:

Dosificación y modo de administración

Daivonex® ungüento debe aplicarse dos veces al día en el área afectada. La aplicación del ungüento puede ser reducida a una vez al día cuando sea apropiado. Para algunos pacientes la terapia adecuada puede ser obtenida con aplicaciones de menos frecuencia.

La dosis semanal no debe exceder de 100g de ungüento. Cuando se aplica Daivonex®ungüento concomitantemente, la dosis total de calcipotriol no debe exceder de 5mg por semana.

La cantidad máxima usada por un adulto en una semana no debe exceder 100g (equivalente a 5mg de calcipotriol). Si se está usando otro calcipotriol conteniendo

productos medicinales concomitantes, la dosis total por semana para todo calcipotriol contenido en productos medicinales, incluyendo Daivonex® ungüento, no debe exceder de 5mg de calcipotriol

Como se encuentra en el Registro Sanitario:

Dosificación y modo de administración

Daivonex® ungüento debe aplicarse moderadamente a las zonas afectadas de la piel dos veces al día. Para algunos pacientes la terapia adecuada de mantenimiento puede obtenerse con aplicaciones menos frecuentes.

La dosis semanal no debe exceder a 100g.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Debido al contenido de calcipotriol, Daivonex® está contraindicado en pacientes con desórdenes conocidos del metabolismo del calcio

Advertencias Especiales y Precauciones de Uso

Efectos en el metabolismo del calcio

Debido al contenido de calcipotriol, puede ocurrir hipercalcemia. El calcio sérico se normaliza cuando el tratamiento es discontinuado. El riesgo de hipercalcemia es mínimo cuando la dosis semanal máxima de Daivonex® no se excede

Reacciones adversas locales

Daivonex® no debe ser aplicado en la cara.

El paciente debe ser instruido en el uso correcto del producto para evitar transferencia accidental a la cara y ojos. Se debe lavar las manos después de cada aplicación para evitar la transferencia accidental a estas áreas.

Daivonex® debe ser usado con precaución en los pliegues de la piel ya que puede incrementar el riesgo de desarrollar reacciones adversas

Exposición UV:

Durante el tratamiento con Daivonex®, los médicos son recomendados a advertir a los pacientes a limitar o evitar la exposición excesiva a la luz natural o artificial. Daivonex debe ser usado con UVR únicamente si el médico y el paciente consideran que los beneficios potenciales superan los riesgos potenciales.

Uso no evaluado:

Debido a la falta de datos, Daivonex® debe evitarse en psoriasis guttata, eritrodérmica y pustular.

Reacciones adversas a los excipientes:

Daivonex® ungüento contiene propilenglicol como un excipiente que puede causar irritación de la piel.

Se encuentra en el Registro Sanitario:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Daivonex® ungüento.
- Desórdenes conocidos del metabolismo cálcico.

Precauciones

Daivonex ungüento no debe ser utilizado en la cara ya que la fórmula del ungüento puede causar irritación de la piel facial. Se recomienda que se laven las manos cuidadosamente después del uso

Nuevas Reacciones Adversas:

La estimación de la frecuencia de efectos no deseados se basa en un análisis agrupado de datos de estudios clínicos e informes espontáneos.

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia durante el tratamiento son prurito, irritación de la piel y eritema.

Se han reportado reacciones sistémicas (hipercalcemia e hipercalciauria). El riesgo de desarrollo de tales reacciones incrementa si la dosis total recomendada es excedida

Los efectos no deseados están enlistados por la Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) de MedDRA y los efectos no deseados individuales están enlistados comenzando con el reportado con más frecuencia. Dentro de cada grupo por frecuencia, se presentan reacciones adversas en orden descendente de severidad.

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)

Muy raro ($< 1/10,000$)

Infecciones e infestaciones	
Poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)	Foliculitis
Desórdenes del Sistema inmunológico	
Raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)	Hipersensibilidad
Desórdenes del metabolismo y nutrición	
Raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)	Hipercalcemia
Desórdenes de la piel y tejidos subcutáneos	
Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Psoriasis agravada Dermatitis Eritema Exfoliación de la piel Sensación de ardor en la piel Irritación de la piel Prurito
Poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)	Sarpullido* Piel seca
Raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)	Reacción de fotosensibilidad Edema de la piel Urticaria Dermatitis seborreica
Desórdenes renales y urinarios	
Raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)	Hipercalciuria
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	
Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Dolor en el sitio de aplicación
Poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)	Cambios de pigmentación en el sitio de aplicación

* Se han reportado varios tipos de reacciones de sarpullido como eritematoso, maculo-papular, morbiliforme, papular y pustular

Como se encuentra en el Registro Sanitario: “Efectos adversos menores pueden producirse, como por ejemplo irritación local y transitoria; rara vez se ven casos de dermatitis facial”

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:

Nueva Dosificación:

Dosificación y modo de administración

Daivonex® ungüento debe aplicarse dos veces al día en el área afectada. La aplicación del ungüento puede ser reducida a una vez al día cuando sea apropiado. Para algunos pacientes la terapia adecuada puede ser obtenida con aplicaciones de menos frecuencia.

La dosis semanal no debe exceder de 100g de ungüento. Cuando se aplica Daivonex® ungüento concomitantemente, la dosis total de calcipotriol no debe exceder de 5mg por semana.

La cantidad máxima usada por un adulto en una semana no debe exceder 100g (equivalente a 5mg de calcipotriol). Si se está usando otro calcipotriol conteniendo productos medicinales concomitantes, la dosis total por semana para todo calcipotriol contenido en productos medicinales, incluyendo Daivonex® ungüento, no debe exceder de 5mg de calcipotriol

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Debido al contenido de calcipotriol, Daivonex® está contraindicado en pacientes con desórdenes conocidos del metabolismo del calcio

Advertencias Especiales y Precauciones de Uso

Efectos en el metabolismo del calcio

Debido al contenido de calcipotriol, puede ocurrir hipercalcemia. El calcio sérico se normaliza cuando el tratamiento es discontinuado. El riesgo de hipercalcemia es mínimo cuando la dosis semanal máxima de Daivonex® no se excede

Reacciones adversas locales

Daivonex® no debe ser aplicado en la cara.

El paciente debe ser instruido en el uso correcto del producto para evitar transferencia accidental a la cara y ojos. Se debe lavar las manos después de cada aplicación para evitar la transferencia accidental a estas áreas.

Daivonex® debe ser usado con precaución en los pliegues de la piel ya que puede incrementar el riesgo de desarrollar reacciones adversas

Exposición UV:

Durante el tratamiento con Daivonex®, los médicos son recomendados a advertir a los pacientes a limitar o evitar la exposición excesiva a la luz natural o artificial. Daivonex debe ser usado con UVR únicamente si el médico y el paciente consideran que los beneficios potenciales superan los riesgos potenciales.

Uso no evaluado:

Debido a la falta de datos, Daivonex® debe evitarse en psoriasis guttata, eritrodérmica y pustular.

Reacciones adversas a los excipientes:

Daivonex® ungüento contiene propilenglicol como un excipiente que puede causar irritación de la piel.

Nuevas Reacciones Adversas:

La estimación de la frecuencia de efectos no deseados se basa en un análisis agrupado de datos de estudios clínicos e informes espontáneos.

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia durante el tratamiento son prurito, irritación de la piel y eritema.

Se han reportado reacciones sistémicas (hipercalcemia e hipercalciuria). El riesgo de desarrollo de tales reacciones incrementa si la dosis total recomendada es excedida

Los efectos no deseados están enlistados por la Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) de MedDRA y los efectos no deseados individuales están enlistados comenzando con el reportado con más frecuencia. Dentro de cada grupo por frecuencia, se presentan reacciones adversas en orden descendente de severidad.

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)

Muy raro ($< 1/10,000$)

Infecciones e infestaciones	
Poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)	Foliculitis
Desórdenes del Sistema inmunológico	
Raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)	Hipersensibilidad
Desórdenes del metabolismo y nutrición	
Raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)	Hipercalcemia
Desórdenes de la piel y tejidos subcutáneos	
Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Psoriasis agravada Dermatitis

	Eritema Exfoliación de la piel Sensación de ardor en la piel Irritación de la piel Prurito
Poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)	Sarpullido* Piel seca
Raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)	Reacción de fotosensibilidad Edema de la piel Urticaria Dermatitis seborreica
Desórdenes renales y urinarios	
Raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)	Hipercalcemia
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	
Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Dolor en el sitio de aplicación
Poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)	Cambios de pigmentación en el sitio de aplicación

* Se han reportado varios tipos de reacciones de sarpullido como eritematoso, maculopapular, morbiliforme, papular y pustular

Sobredosis

El uso de una dosis superior a la dosis recomendada puede causar un aumento del calcio sérico que disminuye cuando se discontinúa el tratamiento. Los síntomas de hipercalcemia incluyen poliuria, estreñimiento, debilidad muscular, confusión y coma.

Nuevas Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios de interacción con Daivonex®.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo:

No se ha establecido la seguridad para el uso de calcipotriol durante el embarazo humano. Cuando calcipotriol fue administrado oralmente en animales, se mostró toxicidad reproductiva. El calcipotriol no debe usarse durante embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia:

No se conoce si el calcipotriol es excretado en leche humana.

Se debe ejercer precaución cuando se prescribe Daivonex® a mujeres que estén lactando. La paciente debe ser instruida a no usar Daivonex® en las mamas cuando esté lactando.

Fertilidad

Estudios en ratas con dosis orales de calcipotriol demostraron que no hay deterioro de la fertilidad masculina y femenina.

Así mismo, en cuanto al inserto y la información para prescribir la Sala considera que el interesado debe retirar el ítem de Uso en niños y adolescentes, dado que el grupo etario aprobado es en adultos.

3.1.9.6. OKEY

Expediente : 19903578
Radicado : 2017110610/20181084876
Fecha : 02/05/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 300mg de extracto seco de *Hypericum Perforatum* equivalente a Hipericina 0,9 mg

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Coadyuvante en la depresión leve o moderada.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, evitar la exposición solar por reacciones de fotosensibilidad, embarazo y lactancia y menores de 16 años. Igual que sucede con otros antidepresivos la iniciación de la acción antidepresiva es de instauración lenta. Se debe prevenir la posible fotosensibilidad en medidas que protejan la piel de la luz solar y de los rayos UV. Las reacciones fototóxicas se deben tratar sintomáticamente. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico. Si usted va a tomar este medicamento y está tomando otro o piensa hacerlo, debe consultar a su médico.

Solicitud: El interesado presente ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018000935 del 31 de Enero de 2018 emitido con base en el concepto del Acta No. 03 de 2017 Numeral 3.1.9.4., con el

fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación en grupo etario.
- Modificación de indicación.
- Modificación de contraindicaciones

Nueva Dosificación:

1 tableta recubierta dos o tres veces al día, durante un período de 4 a 6 semanas

Como se encuentra en el Registro Sanitario: “Tomar 2 a 3 tabletas al día por un periodo no menor de 6 semanas. Debido al efecto gradual de Okey empezará a sentir los resultados a las 2 semanas de tratamiento continuo”

Nuevo Grupo Etario: Mayores de 16 años

Como se encuentra en el Registro Sanitario: “No figuraba en la aprobación de registro sanitario en su primera renovación: INVIMA M-14201-R1”

Nuevas Indicaciones: Okey es un coadyuvante en la depresión leve a moderada

Como se encuentra en el Registro Sanitario: “Coadyuvante en la depresión leve a moderada”

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o a sus excipientes. Embarazo; lactancia; menores de 16 años.

El comienzo de la acción antidepresiva es de instauración lenta. Debido a las posibles reacciones de hipersensibilidad a la luz, principalmente las personas de piel muy blanca, deben evitar la exposición a la luz del sol. Las reacciones fototóxicas se deben tratar sintomáticamente.

Se debe consultar al médico, antes de consumir el Hypericum, si usted está tomando anticoagulantes orales tipo warfarina, anticonceptivos orales, antidepresivos, anticonvulsivantes, medicamentos para tratar el VIH o para evitar rechazos de trasplantes.

El Okey Debe suspenderse 5 días antes de cualquier cirugía.

Se han documentado casos de reacciones adversas psicóticas como manía y psicosis. La mayoría de las personas afectadas tenían antecedentes de éstas enfermedades, en un alto porcentaje de los casos, Hypericum se combinó con otros psicofármacos. Los síntomas se remiten después de suspender la medicación. Como precaución los extractos de Hypericum no deben ser tomados por personas con antecedentes de manía o psicosis. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico. Si usted va a tomar éste medicamento y está tomando otro, o piensa hacerlo debe consultar a su médico

Como se encuentra en el Registro Sanitario: “Hipersensibilidad al medicamento. Evitar la exposición solar por reacciones de fotosensibilidad. Embarazo, lactancia y menores de 16 años. Al igual que sucede con otros antidepresivos la iniciación de la acción antidepresiva es de instauración lenta. Se debe prevenir la posible fotosensibilidad con medidas que protejan la piel de la luz solar y de los rayos UV. Las reacciones fototóxicas se deben tratar sintomáticamente. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico. Si usted va a tomar éste medicamento y está tomando otro, o piensa hacerlo debe consultar a su médico”.

CONCEPTO: Revisada la documentación y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2017 Numeral 3.1.9.4., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia únicamente con la siguiente información:

Nueva Dosificación:

1 tableta recubierta dos o tres veces al día, durante un período de 4 a 6 semanas

Grupo Etario: Mayores de 18 años

Nuevas Indicaciones: Okey es un coadyuvante en la depresión leve a moderada

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o a sus excipientes. Embarazo; lactancia; menores de 18 años.

El comienzo de la acción antidepresiva es de instauración lenta. Debido a las posibles reacciones de hipersensibilidad a la luz, principalmente las personas de piel muy blanca, deben evitar la exposición a la luz del sol. Las reacciones fototóxicas se deben tratar sintomáticamente.

Se debe consultar al médico, antes de consumir el Hypericum, si usted está tomando anticoagulantes orales tipo warfarina, anticonceptivos orales, antidepresivos, anticonvulsivantes, medicamentos para tratar el VIH o para evitar rechazos de trasplantes.

El Okey Debe suspenderse 5 días antes de cualquier cirugía.

Se han documentado casos de reacciones adversas psicóticas como manía y psicosis. La mayoría de las personas afectadas tenían antecedentes de éstas enfermedades, en un alto porcentaje de los casos, Hypericum se combinó con otros psicofármacos. Los síntomas se remiten después de suspender la medicación. Como precaución los extractos de Hypericum no deben ser tomados por personas con antecedentes de manía o psicosis. Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico. Si usted va a tomar éste medicamento y está tomando otro, o piensa hacerlo debe consultar a su médico

3.1.9.7. JALRA® M 50 mg/ 1000 mg
JALRA® M 50 mg/ 850 mg
JALRA® M 50 mg /500 mg

Expediente : 20005970 / 20005971 / 20011696
Radicado : 2017046947/20181087480/2017046949/2017046950
Fecha : 04/05/2018
Interesado : Merck S.A.
Fabricante : Novartis Farmaceutica S.A.

Composición:

- Cada tableta contiene 1000mg de Metformina + 50mg de Vidagliptina
- Cada tableta contiene 850mg de Metformina + 50mg de Vidagliptina
- Cada tableta contiene 500mg de Metformina + 50mg de Vidagliptina

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: En pacientes con diabetes mellitus de tipo 2:

A. Jalra® m está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con clorhidrato de metformina o vildagliptina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.

B. Jalra® m está indicado en asociación con una sulfonilúrea (es decir, en triterapia), como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilúrea.

C. Jalra® m está indicado en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en combinación con insulina (es decir, en triterapia), cuando la dieta y el ejercicio y una dosis estable de insulina no resultan en un control adecuado de la glucemia.

D. Jalra® m también está indicado como tratamiento inicial en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dieta y el ejercicio solamente y que presentan hemoglobina glicosilada entre 7.6 y 9.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad

Jalra® m está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la vildagliptina, al clorhidrato de metformina o a cualquiera de los excipientes.

Disfunción renal

Jalra® m está contraindicado en pacientes con depuración de creatinina <60 ml/min.

Insuficiencia cardiaca congestiva

Jalra® m está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que necesiten un tratamiento farmacológico

Acidosis metabólica

Jalra® m está contraindicado en pacientes con acidosis metabólica aguda o crónica, incluida la cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.

Nuevas precauciones y advertencias

Vildagliptina:

Disfunción hepática

No se recomienda la administración de vildagliptina a pacientes con insuficiencia hepática, como pueden ser aquellos que presentan cifras de alt o ast más de 2,5 veces mayores que el límite superior de la normalidad con anterioridad al tratamiento.

Supervisión de las enzimas hepáticas

Se han comunicado casos inusuales de disfunción hepática (incluida la hepatitis) con la vildagliptina. En esos casos, los pacientes eran generalmente asintomáticos, no hubo secuelas clínicas y las pruebas de la función hepática volvieron a dar resultados normales tras suspender el tratamiento. Es necesario efectuar pruebas de la función hepática antes de empezar el tratamiento con jalra® m. Deben efectuarse pruebas de la función hepática cada tres meses durante el primer año de tratamiento con jalra® m y luego periódicamente. Los pacientes que presenten aumentos de las transaminasas deben someterse a una segunda evaluación hepática de confirmación y luego a pruebas de la función hepática regulares hasta la normalización de los valores. Se recomienda retirar el tratamiento con jalra® m si la elevación de ast o alt es persistentemente igual o superior a tres veces el límite superior de la normalidad (lsn). Los pacientes que manifiesten ictericia u otros signos de disfunción hepática deben suspender el tratamiento con jalra® m y consultar inmediatamente al médico. Después de retirarlo y de que se normalicen las cifras de la función hepática, no se debe volver a administrar jalra® m.

Jalra® m no se recomienda en pacientes con disfunción hepática.

Insuficiencia cardíaca:

Un ensayo clínico de la vildagliptina efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases funcionales i-iii de la nyha reveló que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (icc) preexistente en comparación con el placebo. La experiencia clínica en pacientes

de la clase funcional iii de la nyha tratados con vildagliptina sigue siendo escasa y los resultados no son concluyentes

No existen antecedentes de uso de vildagliptina en ensayos clínicos con pacientes de la clase funcional iv de la nyha, de modo que no se recomienda su administración en dichos pacientes.

Clorhidrato de metformina:

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave, que puede deberse a la acumulación de metformina. Los casos de acidosis láctica notificados en pacientes tratados con la metformina se han producido fundamentalmente en diabéticos con insuficiencia renal importante. Se puede y se debe reducir la incidencia de acidosis láctica evaluando también otros factores de riesgo conexos, como la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, el consumo excesivo de bebidas alcohólicas, la insuficiencia hepática y cualquier trastorno asociado a hipoxia.

Diagnóstico de acidosis láctica

La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia, seguidos por coma. Los datos diagnósticos de laboratorio son una disminución del ph sanguíneo, concentraciones plasmáticas de lactato >5 mmol/l y un aumento del desequilibrio aniónico (anion gap) y del cociente lactato/piruvato. Ante la sospecha de acidosis metabólica debe suspenderse la administración del medicamento y hospitalizar de inmediato al paciente.

Vigilancia de la función renal:

El clorhidrato de metformina se excreta considerablemente por vía renal, por lo que el riesgo de que se acumule y de que aparezca acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal. Dado que el envejecimiento se acompaña de una disminución de la función renal, la dosis de jalra® m debe ajustarse cuidadosamente en los ancianos para determinar la dosis mínima con la que se logra un efecto glucémico satisfactorio, y se debe vigilar con regularidad su función renal. También se debe tener un especial cuidado en situaciones en las que pueda producirse un deterioro de la función renal, como al iniciar tratamientos con antihipertensores, diuréticos o antiinflamatorios no esteroides. Antes de iniciar la

administración de jalra® m se debe evaluar la función renal; las pruebas se repetirán al menos una vez al año en los pacientes con función renal normal y al menos dos a cuatro veces al año en los que tengan cifras de creatinina sérica cercanas al límite inferior de la depuración normal y en los sujetos ancianos. Además, si se prevé que el paciente pueda sufrir disfunción renal, se debe evaluar con mayor frecuencia la función renal.

Comedicación que puede afectar la función renal o el destino del clorhidrato de metformina

Se ha de tener cautela a la hora de coadministrar medicamentos que puedan alterar la función renal, causar alteraciones hemodinámicas significativas o interferir el destino del clorhidrato de metformina, como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal.

Administración de medios de contraste yodados por vía intravascular

Se debe suspender temporalmente la administración de jalra® m en los pacientes que vayan a someterse a estudios radiológicos que impliquen la administración intravascular de medios de contraste yodados, pues el uso de tales productos puede causar una alteración aguda de la función renal y un aumento del riesgo de acidosis láctica. En los pacientes que vayan a someterse a tales estudios se suspenderá temporalmente el tratamiento con jalra® m antes o en el momento de la intervención y durante las 48 horas siguientes, y no se reanudará hasta que se haya evaluado nuevamente la función renal y comprobado que es normal.

Estados hipóxicos

El choque (shock) cardiovascular, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, el infarto agudo de miocardio y otros trastornos caracterizados por hipoxemia se han asociado a acidosis láctica y también pueden causar azoemia prerrenal. Si el paciente sufre alguno de estos trastornos se debe suspender de inmediato el tratamiento con jalra® m.

Intervenciones quirúrgicas

La administración de jalra® m debe suspenderse temporalmente antes de cualquier intervención quirúrgica (excepto las de carácter menor que no exijan restringir la ingestión de alimentos y líquidos) y no debe reanudarse hasta que el

paciente haya vuelto a alimentarse por vía oral y se haya comprobado que la función renal es normal.

Consumo de bebidas alcohólicas

Se sabe que las bebidas alcohólicas potencian el efecto ejercido por el clorhidrato de metformina sobre el metabolismo del lactato. Hay que prevenir a los pacientes contra el consumo excesivo de bebidas alcohólicas mientras estén recibiendo jalra® m.

Modificación de la dosificación quedando en adelante:

Disfunción hepática

Algunos casos de acidosis láctica (uno de los riesgos del clorhidrato de metformina) se han asociado a una alteración de la función hepática de modo que, por lo general, no debe administrarse jalra® m a pacientes con signos analíticos o clínicos de hepatopatía.

Concentraciones de vitamina b12

En un 7% de los pacientes, la metformina de jalra® m se ha asociado a una disminución de la concentración sérica de vitamina b12, sin manifestaciones clínicas. Este descenso muy raramente se asocia a anemia y todo indica que revierte de forma rápida al retirar el clorhidrato de metformina o al administrar suplementos de vitamina b12. En los pacientes tratados con jalra® m es recomendable valorar las magnitudes hematológicas al menos una vez al año e investigar y tratar adecuadamente cualquier anomalía manifiesta. Algunas personas (por ejemplo, aquellas en las que se aprecia un consumo o una absorción insuficientes de vitamina b12 o calcio) son aparentemente propensas a presentar concentraciones de vitamina b12 por debajo de lo normal. En tales pacientes puede ser útil determinar regularmente las concentraciones séricas de vitamina b12, como mínimo cada dos o tres años.

Cambio del estado clínico de los pacientes con diabetes de tipo 2 previamente controlada

Si un paciente con diabetes de tipo 2 anteriormente bien controlada con jalra® m presenta anomalías de laboratorio o trastornos clínicos (especialmente con manifestaciones vagas o mal definidas), es preciso determinar sin demora si tiene cetoacidosis o acidosis láctica, y si es así, suspender inmediatamente la administración de jalra® m y adoptar medidas adecuadas.

Hipoglucemia

Los pacientes en monoterapia con jalra® m no suelen padecer hipoglucemia, pero esta puede aparecer cuando el aporte calórico es insuficiente, no se compensa el ejercicio físico intenso con un suplemento calórico o se consume bebidas alcohólicas. Los pacientes ancianos, debilitados o desnutridos y los que padecen insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o una intoxicación alcohólica son propensos a sufrir efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos y en las personas que toman betabloqueantes.

Pérdida de control de la glucemia

Cuando un paciente estabilizado con algún tratamiento antidiabético queda expuesto a factores de tensión, como fiebre, traumatismos, infecciones, intervenciones quirúrgicas, etc., puede producirse una pérdida transitoria del control de la glucemia. En esos casos puede ser necesario suspender el tratamiento con jalra® m y administrar insulina temporalmente. Una vez que se haya resuelto el episodio agudo se puede volver a administrar jalra®

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación respuesta al Auto No. 2018002408 emitido con base en el concepto del Acta No. 03 de 2017 Numeral 3.1.9.2., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas
- Modificación de Interacciones
- Inserto e Información Para Prescribir Versión 2016-PSB/GLC-0844-s

Nueva Dosificación:

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Se debe evaluar la filtración glomerular (FG) antes del inicio del tratamiento con productos que contienen metformina (como Jalra® M), y posteriormente al menos una vez al año. En pacientes con riesgo aumentado de progresión de la disfunción renal, así como en ancianos, la función renal deberá valorarse con más frecuencia, p. ej., cada 3 a 6 meses.

Preferentemente, la dosis diaria máxima de metformina debe dividirse en 2 o 3 tomas. Antes de plantearse la administración de productos que contengan

metformina (como Jalra® M) en pacientes con una FG <60 ml/min, deberán evaluarse los factores que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica. Jalra® M está contraindicado en pacientes con FG <30 ml/min debido a su componente de metformina.

Las siguientes recomendaciones posológicas son aplicables a la metformina y la vildagliptina, usadas por separado o en combinación, en pacientes con disfunción renal. Si no existe una presentación de Jalra® M con las dosis adecuadas, deberán administrarse los componentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

Tabla 1: Ajustes posológicos en pacientes con disfunción renal

FG (ml/min)	Metformina	Vildagliptina
60-89	La dosis diaria máxima es de 3000 mg*. Se puede considerar una reducción de la dosis si la función renal se deteriora.	La dosis diaria máxima es de 100 mg.
45-59	La dosis inicial no debe ser superior a 1000 mg, siendo la dosis diaria máxima de 2000 mg*.	La dosis diaria máxima es de 50 mg.
30-44	La dosis inicial no debe ser superior a 500 mg, siendo la dosis diaria máxima de 1000 mg.	
<30	La metformina está contraindicada.	

*Si se considera necesaria una dosis de metformina superior a la que puede obtenerse con Jalra® M por sí solo.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias: Nuevas Contraindicaciones

Hipersensibilidad

Jalra® M está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la vildagliptina, al clorhidrato de metformina o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con disfunción renal

Jalra® M está contraindicado en los pacientes con disfunción renal grave (FG <30 ml/min).

Insuficiencia cardíaca congestiva

Jalra® M está contraindicado en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que necesiten un tratamiento farmacológico.

Acidosis metabólica

Jalra® M está contraindicado en los pacientes con acidosis metabólica aguda o crónica, incluidas la acidosis láctica y la cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.

Como se encuentra en el Registro Sanitario: “Poblaciones especiales: Disfunción renal

Puede ser necesario ajustar la dosis de Jalra M en pacientes con disfunción renal y una depuración de creatinina entre 60 y 90 ml/min. (Esta puede calcularse a partir de las concentraciones séricas de creatinina aplicando la fórmula de Cockcroft-Gault). Jalra M está contraindicado en los pacientes con una depuración de creatinina <60 ml/min”

Nuevas Advertencias y precauciones

Clorhidrato de metformina

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara pero grave que, en la mayoría de los casos, aparece en casos de deterioro agudo de la función renal, cardioneumopatía o septicemia. El deterioro agudo de la función renal conduce a una acumulación de metformina, que aumenta el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (p. ej., por diarrea o vómitos intensos, fiebre o disminución del aporte de líquidos), el paciente debe suspender la administración de productos con metformina (como Jalra® M) y acudir inmediatamente al médico. Los medicamentos que puedan provocar un deterioro agudo de la función renal (como los antihipertensores, diuréticos o AINE) deben comenzarse a administrar con cautela en los pacientes que reciban productos con metformina (como Jalra® M). Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la disfunción hepática, la diabetes inadecuadamente controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier cuadro asociado a hipoxia, así como el uso simultáneo de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Diagnóstico de acidosis láctica

Deberá informarse a los pacientes y cuidadores del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos por coma. Si aparecen síntomas que hagan sospechar una acidosis láctica, el paciente deberá suspender la administración de productos con metformina (como Jalra® M) y acudir inmediatamente al médico. Las anomalías diagnósticas de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ($<7,35$), un aumento de las concentraciones plasmáticas de lactato (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico (anion gap) y del cociente lactato/piruvato. Ante la sospecha de acidosis metabólica debe suspenderse la administración de los fármacos que contienen metformina (como Jalra® M) y hospitalizar de inmediato al paciente.

Supervisión de la función renal

Antes del inicio del tratamiento con productos que contengan metformina, y posteriormente de forma periódica, se debe evaluar la filtración glomerular (FG). Los productos que contienen metformina (como Jalra® M) están contraindicados en pacientes con una FG <30 ml/min, y su administración debe suspenderse temporalmente ante situaciones que alteren la función renal. El clorhidrato de metformina se excreta considerablemente por vía renal, por lo que el riesgo de que se acumule y de que aparezca acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal. Dado que el envejecimiento se acompaña de una disminución de la función renal, la dosis de los fármacos que contienen metformina (como Jalra® M) debe ajustarse cuidadosamente en los pacientes de edad avanzada para determinar la dosis mínima con la que se logra un efecto satisfactorio sobre la glucemia, y se debe vigilar con regularidad su función renal.

Interacciones

Comedicación que puede afectar la función renal o el destino del clorhidrato de metformina

Se ha de tener cautela al coadministrar medicamentos que puedan alterar la función renal, causar alteraciones hemodinámicas significativas o interferir con el destino del clorhidrato de metformina, como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal.

Administración de medios de contraste yodados por vía intravascular

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por medios de contraste, con la consiguiente acumulación de metformina y aumento del riesgo de acidosis láctica. La administración de productos que contengan metformina (como Jalra® M) deberá suspenderse antes del procedimiento de diagnóstico por imagen o en el momento de este y no

reanudarse hasta pasadas 48 horas, y únicamente tras volver a valorar la función renal y comprobar que es estable.

Estados hipóxicos

El colapso (choque) cardiovascular, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, el infarto agudo de miocardio y otros trastornos caracterizados por hipoxemia se han asociado a acidosis láctica y también pueden causar uremia prerrenal. Si el paciente sufre alguno de estos trastornos se debe suspender de inmediato el tratamiento con los fármacos que contienen metformina (como Jalra® M).

Intervenciones quirúrgicas

La administración de productos que contengan metformina (como Jalra® M) deberá suspenderse al realizar intervenciones quirúrgicas bajo anestesia general, raquídea o epidural (salvo en el caso de intervenciones menores no asociadas a una restricción del consumo de alimentos y líquidos) y no deberá reanudarse hasta pasadas 48 horas de la cirugía, o hasta que el paciente retome la alimentación oral y, tras valorar su función renal, se compruebe que esta es estable.

Consumo de bebidas alcohólicas

Se sabe que el alcohol potencia el efecto del clorhidrato de metformina sobre el metabolismo del lactato. Hay que prevenir a los pacientes contra el consumo excesivo de bebidas alcohólicas mientras estén recibiendo fármacos que contienen metformina (como Jalra® M). La intoxicación alcohólica está asociada a un aumento del riesgo de acidosis láctica, particularmente en casos de ayuno, malnutrición o disfunción hepática.

Pacientes con disfunción hepática

Algunos casos de acidosis láctica (uno de los riesgos del clorhidrato de metformina) se han asociado a una alteración de la función hepática; por consiguiente, de modo general no deben administrarse fármacos que contengan metformina (como Jalra® M) a pacientes con signos clínicos o analíticos de hepatopatía.

Concentraciones de vitamina B12

En un 7% de los pacientes, la metformina se ha asociado a una disminución de la concentración sérica de vitamina B12, sin manifestaciones clínicas. Este descenso muy raramente se asocia a anemia y todo indica que revierte de forma rápida al retirar el clorhidrato de metformina o administrar suplementos de vitamina B12. En los pacientes tratados con fármacos que contienen metformina (como Jalra® M)

es recomendable valorar los parámetros hematológicos al menos una vez al año e investigar y tratar adecuadamente cualquier anomalía manifiesta. Algunas personas son aparentemente propensas a presentar concentraciones de vitamina B12 por debajo de lo normal (por ejemplo, aquellas en las que se aprecia un consumo o una absorción insuficientes de vitamina B12 o calcio). En tales pacientes puede ser útil determinar regularmente las concentraciones séricas de vitamina B12, como mínimo cada dos o tres años.

Cambio del estado clínico de los pacientes con diabetes de tipo 2 previamente controlada

Si un paciente con diabetes de tipo 2 anteriormente bien controlada con Jalra® M presenta anomalías de laboratorio o trastornos clínicos (especialmente con manifestaciones vagas o mal definidas), es preciso determinar sin demora si existe cetoacidosis o acidosis láctica y, si fuera así, suspender inmediatamente la administración de Jalra® M y adoptar medidas adecuadas.

Hipoglucemia

Los pacientes en monoterapia con Jalra® M no suelen padecer hipoglucemia, pero esta puede aparecer cuando el aporte calórico es insuficiente, no se compensa el ejercicio físico intenso con un suplemento calórico o se consumen bebidas alcohólicas. Los pacientes ancianos, debilitados o desnutridos y los que padecen insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o una intoxicación alcohólica son propensos a sufrir efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en las personas de edad avanzada y en las que toman betabloqueantes.

Pérdida de control de la glucemia

Cuando un paciente estabilizado con algún tratamiento antidiabético queda expuesto a factores de tensión, como fiebre, traumatismos, infecciones, intervenciones quirúrgicas, etc., puede producirse una pérdida transitoria del control de la glucemia. En esos casos puede ser necesario suspender el tratamiento con Jalra® M y administrar insulina temporalmente. Una vez que se haya resuelto el episodio agudo se puede volver a administrar Jalra® M

Como se encuentra en el Registro Sanitario:

“Contraindicaciones

Hipersensibilidad

Jalra® M está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la vildagliptina, al clorhidrato de metformina o a cualquiera de los excipientes.

Disfunción renal

Jalra® M está contraindicado en pacientes con depuración de creatinina <60 ml/min.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Jalra® M está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que necesiten un tratamiento farmacológico

Acidosis metabólica

Jalra® M está contraindicado en pacientes con acidosis metabólica aguda o crónica, incluida la cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.

Advertencias y precauciones

Clorhidrato de metformina

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave, que puede deberse a la acumulación de metformina. Los casos de acidosis láctica notificados en pacientes tratados con la metformina se han producido fundamentalmente en diabéticos con insuficiencia renal importante. Se puede y se debe reducir la incidencia de acidosis láctica evaluando también otros factores de riesgo conexos, como la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, el consumo excesivo de bebidas alcohólicas, la insuficiencia hepática y cualquier trastorno asociado a hipoxia

Diagnóstico de acidosis láctica

La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia, seguidos por coma. Los datos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo, concentraciones plasmáticas de lactato >5 mmol/l y un aumento del desequilibrio aniónico (anion gap) y del cociente lactato/piruvato. Ante la sospecha de acidosis metabólica debe suspenderse la administración del medicamento y hospitalizar de inmediato al paciente.

Vigilancia de la función renal

El clorhidrato de metformina se excreta considerablemente por vía renal, por lo que el riesgo de que se acumule y de que aparezca acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal. Dado que el envejecimiento se acompaña de una disminución de la función renal, la dosis de Jalra® M debe ajustarse cuidadosamente en los ancianos para determinar la dosis mínima con la que se logra un efecto glucémico satisfactorio, y se debe vigilar con regularidad su función renal. También se debe tener un especial cuidado en situaciones en las que pueda producirse un deterioro de la función renal, como al iniciar tratamientos con antihipertensores, diuréticos o antiinflamatorios no esteroides. Antes de iniciar la administración de Jalra® M se debe evaluar la función renal; las pruebas se

repetirán al menos una vez al año en los pacientes con función renal normal y al menos dos a cuatro veces al año en los que tengan cifras de creatinina sérica cercanas al límite inferior de la depuración normal y en los sujetos ancianos. Además, si se prevé que el paciente pueda sufrir disfunción renal, se debe evaluar con mayor frecuencia la función renal.

Comedicación que puede afectar la función renal o el destino del clorhidrato de metformina

Se ha de tener cautela a la hora de coadministrar medicamentos que puedan alterar la función renal, causar alteraciones hemodinámicas significativas o interferir el destino del clorhidrato de metformina, como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal.

Administración de medios de contraste yodados por vía intravascular

Se debe suspender temporalmente la administración de Jalra® M en los pacientes que vayan a someterse a estudios radiológicos que impliquen la administración intravascular de medios de contraste yodados, pues el uso de tales productos puede causar una alteración aguda de la función renal y un aumento del riesgo de acidosis láctica. En los pacientes que vayan a someterse a tales estudios se suspenderá temporalmente el tratamiento con Jalra® M antes o en el momento de la intervención y durante las 48 horas siguientes, y no se reanudará hasta que se haya evaluado nuevamente la función renal y comprobado que es normal.

Estados hipóxicos

El choque (shock) cardiovascular, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, el infarto agudo de miocardio y otros trastornos caracterizados por hipoxemia se han asociado a acidosis láctica y también pueden causar azoemia prerrenal. Si el paciente sufre alguno de estos trastornos se debe suspender de inmediato el tratamiento con Jalra® M.

Intervenciones quirúrgicas

La administración de Jalra® M debe suspenderse temporalmente antes de cualquier intervención quirúrgica (excepto las de carácter menor que no exijan restringir la ingestión de alimentos y líquidos) y no debe reanudarse hasta que el paciente haya vuelto a alimentarse por vía oral y se haya comprobado que la función renal es normal.

Consumo de bebidas alcohólicas

Se sabe que las bebidas alcohólicas potencian el efecto ejercido por el clorhidrato de metformina sobre el metabolismo del lactato. Hay que prevenir a los pacientes contra el consumo excesivo de bebidas alcohólicas mientras estén recibiendo Jalra® M.

Disfunción hepática

Algunos casos de acidosis láctica (uno de los riesgos del clorhidrato de metformina) se han asociado a una alteración de la función hepática de modo que, por lo general, no debe administrarse Jalra® M a pacientes con signos analíticos o clínicos de hepatopatía.

Concentraciones de vitamina B12

En un 7% de los pacientes, la metformina de Jalra® M se ha asociado a una disminución de la concentración sérica de vitamina B12, sin manifestaciones clínicas. Este descenso muy raramente se asocia a anemia y todo indica que revierte de forma rápida al retirar el clorhidrato de metformina o al administrar suplementos de vitamina B12. En los pacientes tratados con Jalra® M es recomendable valorar las magnitudes hematológicas al menos una vez al año e investigar y tratar adecuadamente cualquier anomalía manifiesta. Algunas personas (por ejemplo, aquellas en las que se aprecia un consumo o una absorción insuficientes de vitamina B12 o calcio) son aparentemente propensas a presentar concentraciones de vitamina B12 por debajo de lo normal. En tales pacientes puede ser útil determinar regularmente las concentraciones séricas de vitamina B12, como mínimo cada dos o tres años.

Cambio del estado clínico de los pacientes con diabetes de tipo 2 previamente controlada

Si un paciente con diabetes de tipo 2 anteriormente bien controlada con Jalra® M presenta anomalías de laboratorio o trastornos clínicos (especialmente con manifestaciones vagas o mal definidas), es preciso determinar sin demora si tiene cetoacidosis o acidosis láctica, y si es así, suspender inmediatamente la administración de Jalra® M y adoptar medidas adecuadas.

Hipoglucemia

Los pacientes en monoterapia con Jalra® M no suelen padecer hipoglucemia, pero esta puede aparecer cuando el aporte calórico es insuficiente, no se compensa el ejercicio físico intenso con un suplemento calórico o se consume bebidas alcohólicas. Los pacientes ancianos, debilitados o desnutridos y los que padecen insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o una intoxicación alcohólica son propensos

a sufrir efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos y en las personas que toman betabloqueantes.

Pérdida de control de la glucemia

Cuando un paciente estabilizado con algún tratamiento antidiabético queda expuesto a factores de tensión, como fiebre, traumatismos, infecciones, intervenciones quirúrgicas, etc., puede producirse una pérdida transitoria del control de la glucemia. En esos casos puede ser necesario suspender el tratamiento con Jalra® M y administrar insulina temporalmente. Una vez que se haya resuelto el episodio agudo se puede volver a administrar Jalra® M

Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Jalra M

Los datos aquí presentados se refieren a la administración de vildagliptina y metformina como combinación libre o combinación a dosis fijas.

Se han notificado casos raros de edema angioneurótico con la vildagliptina, con una incidencia similar a la observada en los grupos de comparación. La proporción de casos fue mayor al combinar la vildagliptina con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). La mayoría de los casos fueron de severidad leve y se resolvieron en el curso del tratamiento con vildagliptina.

Se han comunicado casos raros de disfunción hepática (incluida hepatitis) con la vildagliptina. Estos casos fueron generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Según los datos de los estudios comparativos sobre la monoterapia o el tratamiento aditivo, de hasta 24 semanas de duración, la incidencia de elevaciones de ALAT o ASAT por lo menos tres veces mayores que el LSN (apreciadas en al menos dos determinaciones consecutivas o en la última consulta del periodo de tratamiento) fue del 0,2% con la dosis de vildagliptina de 50 mg una vez al día, del 0,3% con la dosis de 50 mg dos veces al día y del 0,2% con los fármacos de comparación (considerados en su conjunto). Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, de naturaleza no progresiva y no se acompañaron de colestasis ni ictericia.

En los estudios clínicos realizados con la combinación de vildagliptina y metformina, el 0,4% de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a reacciones adversas en el grupo tratado con 50 mg de vildagliptina una vez al día

más metformina, mientras que no hubo ningún abandono en los grupos que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día más metformina o bien un placebo más metformina.

En los estudios clínicos se comunicaron casos infrecuentes de hipoglucemia en los pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día combinada con metformina (0,9%), en los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina dos veces al día combinada con metformina (0,5%) y en los que recibieron placebo y metformina (0,4%). No se comunicaron eventos hipoglucémicos severos en los grupos tratados con vildagliptina.

La vildagliptina ejerce un efecto neutro sobre el peso cuando se combina con metformina.

Al comienzo del tratamiento con clorhidrato de metformina son muy frecuentes las reacciones adversas gastrointestinales, como diarrea y náuseas. En el programa de estudios clínicos sobre la monoterapia con vildagliptina ($n = 2264$), en el que este fármaco se administró en dosis de 50 mg una vez al día, de 50 mg dos veces al día o de 100 mg una vez al día, la frecuencia de diarrea fue del 1,2%, 3,5% y 0,8%, respectivamente, y la de náuseas, del 1,7%, 3,7% y 1,7%, respectivamente, frente a una frecuencia del 2,9% de estas dos reacciones adversas con el placebo ($n = 347$) y del 26,2% y 10,3%, respectivamente, con el clorhidrato de metformina ($n = 252$).

En el caso de los estudios sobre la biterapia con vildagliptina y metformina, se registraron síntomas gastrointestinales en el 13,2% de los pacientes tratados con la combinación de vildagliptina (50 mg una o dos veces al día) y clorhidrato de metformina, frente al 18,1% de los pacientes tratados solo con clorhidrato de metformina.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en estudios clínicos

A continuación figuran las reacciones adversas notificadas en ensayos con doble enmascaramiento en pacientes que recibieron la vildagliptina en monoterapia o como tratamiento aditivo a la metformina, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del diccionario MedDRA y por frecuencia absoluta. Dentro de cada clase de órgano o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden de frecuencia decreciente. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de severidad decreciente. Además, para definir la categoría de frecuencia asignada a cada reacción adversa, se ha empleado la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100 - < 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000 - < 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 2: Otras reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día ($n = 233$) o 50 mg dos veces al día ($n = 183$) como tratamiento aditivo a la metformina en comparación con la combinación de placebo y metformina en ensayos clínicos con doble enmascaramiento

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Temblores, mareos, cefaleas

Los estudios clínicos a largo plazo de hasta 2 años de duración no revelaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos cuando se añadió vildagliptina al tratamiento con metformina.

Tampoco se observaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos cuando la vildagliptina se administró como biterapia inicial con metformina.

Combinación con insulina

En los estudios clínicos comparativos en los que se administró 50 mg de vildagliptina dos veces al día combinada con insulina (con o sin metformina), la incidencia total de abandonos debidos a reacciones adversas fue del 0,3% en el grupo de la vildagliptina, mientras que no se registró ninguno en el grupo del placebo.

En ambos grupos terapéuticos se registró una incidencia similar de hipoglucemia (14,0% en el grupo de la vildagliptina y 16,4% en el del placebo). Dos pacientes del grupo de la vildagliptina y 6 del grupo del placebo sufrieron episodios de hipoglucemia severa.

Al final del estudio, el efecto sobre el peso corporal medio fue neutro (hubo una variación de peso de +0,6 kg en el grupo de la vildagliptina y ninguna variación en el grupo del placebo).

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día en combinación con insulina (con o sin metformina) ($n = 371$)

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas, enfermedad de

reflujo gastroesofágico	
Infrecuentes	Diarrea, flatulencia
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	
Frecuentes	Escalofríos
Pruebas complementarias	
Frecuentes	Hipoglucemia

Combinación con una sulfonilurea

No se notificaron abandonos por reacciones adversas en el grupo de la vildagliptina + metformina + glimepirida; en cambio, se notificó un 0,6% de abandonos en el grupo del placebo + metformina + glimepirida.

En ambos grupos terapéuticos, la hipoglucemia fue frecuente (se registró un 5,1% de casos en el grupo de la vildagliptina + metformina + glimepirida y un 1,9% de casos en el grupo del placebo + metformina + glimepirida). En el grupo de la vildagliptina se registró un episodio de hipoglucemia severa.

Al final del estudio, el efecto sobre el peso corporal medio fue neutro (hubo una variación de peso de +0,6 kg en el grupo de la vildagliptina y de -0,1 kg en el grupo del placebo)

Tabla 4: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día en combinación con metformina y una sulfonilurea ($n = 157$)

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareos, temblores
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	
Frecuentes	Astenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hipoglucemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Hiperhidrosis

Vildagliptina

La Tabla 5 presenta las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos con doble enmascaramiento sobre la vildagliptina en monoterapia.

Tabla 5: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día ($n = 409$) o 50 mg dos veces al día ($n = 1373$) en monoterapia en los ensayos clínicos con doble enmascaramiento

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareos
Infrecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuentes	Estreñimiento
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	
Infrecuentes	Edema periférico

Ninguna de las reacciones adversas notificadas con la vildagliptina en monoterapia registró un aumento de frecuencia de importancia clínica cuando dicho fármaco se administró junto con la metformina.

En los estudios de monoterapia, la incidencia total de abandonos debido a reacciones adversas no fue mayor entre los pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día (0,2%) o dos veces al día (0,1%) que en los tratados con el placebo (0,6%) o con los fármacos de comparación (0,5%).

En los estudios de monoterapia, los casos de hipoglucemia fueron infrecuentes: se comunicaron en el 0,5% (2 de 409) de los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina una vez al día, el 0,3% (4 de 1373) de los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina dos veces al día y el 0,2% (2 de 1082) de los pacientes de los grupos que recibieron un fármaco de comparación o un placebo, sin que se registraran eventos graves ni severos. La vildagliptina ejerce un efecto neutro sobre el peso cuando se administra en monoterapia.

Los estudios clínicos a largo plazo de hasta 2 años de duración no revelaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos con la vildagliptina en monoterapia.

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) notificadas espontáneamente o publicadas en la literatura científica desde la comercialización del producto

Las siguientes reacciones adversas provienen de la experiencia adquirida desde la comercialización de Jalra M e incluyen los casos notificados espontáneamente y los casos publicados en la literatura científica. Como estas reacciones son comunicadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta última se considera «desconocida».

- Hepatitis reversible al retirar el tratamiento
- Urticaria, lesiones cutáneas ampollosas y exfoliativas, incluido el penfigoide ampolloso.
- Pancreatitis.
- Artralgia, a veces severa.

Clorhidrato de metformina

En la Tabla 6 se enumeran las reacciones adversas conocidas asociadas a la metformina.

Tabla 6: Reacciones adversas conocidas asociadas a la metformina

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Disminución del apetito
Muy raras	Acidosis láctica
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Disgeusia
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Flatulencia, náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal
Trastornos hepato biliares	
Muy raras	Hepatitis**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy raras	Reacciones cutáneas tales como eritema, prurito, urticaria
Pruebas complementarias	
Muy raras	Disminución de la absorción de la vitamina B ₁₂ *, pruebas de la función hepática anormales

*Durante el tratamiento prolongado con metformina se ha observado muy raramente una disminución de la absorción y la concentración sérica de vitamina B₁₂, que por lo general parece no revestir importancia clínica. Se aconseja tener en cuenta dicha causa posible en caso de que un paciente presente anemia megaloblástica.

**Se han descrito casos aislados de anomalías en las pruebas de función hepática o de hepatitis que se resolvieron al suspender la administración de metformina.

Los efectos adversos de tipo gastrointestinal ocurren con mayor frecuencia al inicio del tratamiento y casi siempre se resuelven espontáneamente

Como se encuentra en el Registro Sanitario:

“Resumen del perfil toxicológico

Jalra M

Los datos aquí presentados se refieren a la administración de vildagliptina y metformina como combinación libre o combinación a dosis fijas.

Se han notificado casos esporádicos de edema angioneurótico con la vildagliptina, con una incidencia similar a la observada en los grupos de comparación. La proporción de casos fue mayor al combinar la vildagliptina con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (inhibidor de la ECA). La mayoría de los casos fueron de intensidad leve y se resolvieron en el curso del tratamiento con vildagliptina.

Se han comunicado casos esporádicos de disfunción hepática (incluida hepatitis) con la vildagliptina. Estos casos fueron generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Según los datos de los estudios comparativos sobre la monoterapia o el tratamiento aditivo, de hasta 24 semanas de duración, la incidencia de elevaciones de ALAT o ASAT por lo menos tres veces mayores que el LSN (apreciables en al menos dos determinaciones consecutivas o en la última consulta del periodo de tratamiento) fue del 0,2%, 0,3% y 0,2% con la dosis de vildagliptina de 50 mg una vez al día o de 50 mg dos veces al día y con cualquiera de los fármacos de comparación, respectivamente. Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, de naturaleza no progresiva y no se acompañaron de colestasis o ictericia.

En los ensayos clínicos realizados con la combinación de vildagliptina y metformina, el 0,4% de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a reacciones adversas en el grupo tratado con 50 mg de vildagliptina una vez al día más metformina, frente a ninguno en los grupos que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día más metformina o bien un placebo más metformina.

En los ensayos clínicos se comunicaron casos infrecuentes de hipoglucemia en los pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día combinada con metformina (0,9%), en los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina dos veces al día combinada con metformina (0,5%) y en los que recibieron el placebo con metformina (0,4%). No se comunicaron eventos hipoglucémicos severos en los grupos tratados con vildagliptina.

La vildagliptina no tiene ningún efecto en el peso cuando se asocia con la metformina.

Al comienzo del tratamiento con clorhidrato de metformina son muy frecuentes las reacciones adversas gastrointestinales, como diarrea y náuseas. En el programa clínico de monoterapia con vildagliptina (n= 2264), en el que este fármaco se administró en dosis de 50 mg una vez al día, de 50 mg dos veces al día o de 100 mg una vez al día, la frecuencia de diarrea fue del 1,2%, 3,5% y 0,8%, respectivamente, y la de náuseas, del 1,7%, 3,7% y 1,7%, respectivamente, frente a una frecuencia del 2,9% de estas dos reacciones adversas con el placebo (n= 347) y del 26,2% y 10,3%, respectivamente, con el clorhidrato de metformina (n=252).

En total, se registraron síntomas gastrointestinales en el 13,2% de los pacientes tratados con la combinación de vildagliptina (50 mg una o dos veces al día) y clorhidrato de metformina, frente al 18,1% de los pacientes tratados sólo con clorhidrato de metformina.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos

A continuación figuran las reacciones adversas notificadas en ensayos con doble enmascaramiento en pacientes que recibieron la vildagliptina en monoterapia o como tratamiento aditivo a la metformina, ordenadas por clase de órgano o sistema del diccionario MedDRA y por frecuencia absoluta. Dentro de cada clase de órgano o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden de frecuencia decreciente. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para definir la categoría de frecuencia asignada a cada reacción adversa, se ha empleado la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ - $< 1/10$);

infrecuentes ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ - $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1: Otras reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día (n=233) o 50 mg dos veces al día (n=183) como tratamiento aditivo a la metformina en comparación con la combinación de placebo y metformina en ensayos clínicos con doble enmascaramiento

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes Temblores, mareos, cefalea

Los ensayos clínicos a largo plazo de hasta 2 años de duración no revelaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos cuando se añadió vildagliptina al tratamiento con metformina.

Tampoco se observaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos cuando la vildagliptina se administró como biterapia inicial con metformina.

Combinación con insulina

En los ensayos clínicos comparativos en los que se administró 50 mg de vildagliptina dos veces al día combinada con insulina (con o sin metformina), la incidencia total de abandonos debido a reacciones adversas fue del 0,3% en el grupo de la vildagliptina, mientras que no se registró ninguno en el grupo del placebo.

En ambos grupos terapéuticos se registró una incidencia similar de hipoglucemia (14,0% en el grupo de la vildagliptina y 16,4% en el del placebo). Dos pacientes del grupo de la vildagliptina y 6 del grupo del placebo sufrieron episodios de hipoglucemia severa.

Al final del estudio, el efecto sobre el peso corporal medio fue neutro (hubo una variación de peso de + 0,6 kg en el grupo de la vildagliptina y ninguna variación en el grupo del placebo).

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día en combinación con insulina (con o sin metformina) (n= 371)

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes Cefalea

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes	Náuseas, enfermedad de reflujo gastroesofágico
Infrecuentes	Diarrea, flatulencia
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	
Frecuentes	Escalofríos
Pruebas complementarias	
Frecuentes	Hipoglucemia

Combinación con una sulfonilurea

No se notificaron abandonos por reacciones adversas en el grupo de la vildagliptina + metformina + glimepirida; en cambio, se notificó un 0,6% de abandonos en el grupo del placebo + metformina + glimepirida.

En ambos grupos terapéuticos la hipoglucemia fue frecuente (se registró un 5,1% de casos en el grupo de la vildagliptina + metformina + glimepirida y un 1,9 % de casos en el grupo del placebo + metformina + glimepirida). En el grupo de la vildagliptina se registró un episodio de hipoglucemia severa.

Al final del estudio, el efecto sobre el peso corporal medio fue neutro (hubo una variación de peso de + 0,6 kg en el grupo de la vildagliptina y de -0,1 kg en el grupo del placebo)

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día en combinación con metformina y una sulfonilurea (n=157)

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareos, temblores
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	
Frecuentes	Astenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hipoglucemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Hiperhidrosis

Vildagliptina

La Tabla 4 presenta las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos con doble enmascaramiento sobre la vildagliptina en monoterapia.

Tabla 4: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día (n=409) o 50 mg dos veces al día (n=1373) en monoterapia en los ensayos clínicos con doble enmascaramiento

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareos
Infrecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuentes	Estreñimiento
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	
Infrecuentes	Edema periférico

Ninguna de las reacciones adversas notificadas con la vildagliptina en monoterapia registró un aumento de frecuencia de importancia clínica cuando dicho fármaco se administró junto con la metformina.

En los estudios de monoterapia, la incidencia total de abandonos debido a reacciones adversas no fue mayor entre los pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día (0,2%) o dos veces al día (0,1%) que en los tratados con el placebo (0,6%) o con los fármacos de comparación (0,5%).

En los estudios de monoterapia se comunicaron casos infrecuentes de hipoglucemia, en el 0,5% (2 de 409) de los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina una vez al día, el 0,3% (4 de 1373) de los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina dos veces al día y el 0,2% (2 de 1082) de los pacientes de los grupos que recibieron ya sea un fármaco de comparación o bien un placebo, sin que se registraran eventos graves ni severos. La vildagliptina no afecta al peso cuando se administra en monoterapia.

Los ensayos clínicos a largo plazo de hasta 2 años de duración no revelaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos con la vildagliptina en monoterapia.

Reacciones adversas notificadas espontáneamente y casos publicados en la literatura científica - experiencia desde la comercialización del producto (de frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas provienen de la experiencia adquirida desde la comercialización de Jalra M e incluyen los casos notificados espontáneamente y los casos publicados en la literatura científica. Como estas reacciones son comunicadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta última se considera «desconocida».

- Hepatitis reversible al retirar el tratamiento
- Urticaria, pancreatitis, lesiones cutáneas ampollosas y exfoliativas.
- Artralgia, a veces severa.

Clorhidrato de metformina

En la Tabla 5 se enumeran las reacciones adversas conocidas de la metformina.

Tabla 5: Reacciones adversas conocidas de la metformina

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Disminución del apetito
Muy raras	Acidosis láctica
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Disgeusia
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Flatulencia, náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal
Trastornos hepato biliares	
Muy raras	Hepatitis**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy raras	Reacciones cutáneas tales como eritema, prurito, urticaria
Pruebas complementarias	
Muy raras	Disminución de la absorción de la vitamina B12*, pruebas de la función hepática anormales

*Durante el tratamiento prolongado con metformina se ha observado muy raramente una disminución de la absorción y la concentración sérica de vitamina B12, que por lo general carecía de importancia clínica. Se aconseja tener en cuenta dicha causa posible en caso de que un paciente presente

anemia megaloblástica.

**Se han descrito casos aislados de anomalías hepáticas o hepatitis que se resolvieron al suspender la administración de metformina.

Los efectos adversos de tipo gastrointestinal ocurren con mayor frecuencia al inicio del tratamiento y casi siempre se resuelven espontáneamente.

Nuevas Interacciones:

Jalra M

No se han observado interacciones farmacocinéticas de importancia clínica al coadministrar la vildagliptina (100 mg una vez al día) y el clorhidrato de metformina (1000 mg una vez al día). Las interacciones farmacológicas de cada uno de los componentes de Jalra M se han estudiado de forma exhaustiva; por su parte, la coadministración de ambas sustancias activas en los ensayos clínicos y en la práctica clínica generalizada no ha producido interacciones imprevistas.

Los datos siguientes reflejan la información disponible sobre cada una de las sustancias activas (vildagliptina y metformina).

Vildagliptina

El potencial de interacción farmacológica de la vildagliptina es reducido. No es un sustrato del citocromo P (CYP) 450 y no inhibe ni induce las enzimas del CYP450, de modo que es improbable que presente interacciones con los fármacos que son sustratos, inhibidores o inductores de dichas enzimas.

Además, la vildagliptina no afecta a la depuración de los fármacos coadministrados metabolizados por las enzimas CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 y CYP 3A4/5. Se han llevado a cabo estudios de interacción farmacológica con fármacos que suelen prescribirse a pacientes con diabetes de tipo 2 o cuyo margen terapéutico es estrecho. Dichos estudios no han revelado interacciones clínicamente significativas de la vildagliptina con otros antidiabéticos orales (glibenclamida, pioglitazona, clorhidrato de metformina) ni con amlodipino, digoxina, ramipril, simvastatina, valsartán o warfarina.

Clorhidrato de metformina

Se conocen los siguientes aspectos acerca de la metformina:

Furosemida

La furosemida incrementa la $C_{\text{máx}}$ y el AUC sanguíneo de la metformina sin alterar su depuración renal. La metformina reduce la $C_{\text{máx}}$ y el AUC sanguíneo de la furosemida sin alterar su depuración renal.

Nifedipino

El nifedipino incrementa la absorción, la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de la metformina y también su eliminación urinaria. La metformina tiene efectos mínimos sobre el nifedipino.

Glibenclamida

La glibenclamida no altera los parámetros farmacocinéticos ni farmacodinámicos de la metformina. Se han observado descensos de la $C_{\text{máx}}$ y el AUC sanguíneo de la glibenclamida, aunque fueron muy variables. Por consiguiente, se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Medios de contraste yodados

La administración de productos que contengan metformina (como Jalra M) deberá suspenderse antes del procedimiento de diagnóstico por imagen o en el momento de este y no reanudarse hasta pasadas 48 horas, y únicamente tras volver a valorar la función renal y comprobar que es estable (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Fármacos catiónicos

Los fármacos catiónicos (p. ej., amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima o vancomicina) que se eliminan por secreción tubular renal tienen en principio la capacidad de interactuar con la metformina al competir por los mismos sistemas de transporte en los túbulos renales. Así, se ha observado que la concentración plasmática o sanguínea de metformina y su AUC aumentan un 60% y un 40%, respectivamente, cuando se coadministra con la cimetidina. La metformina no afecta a la farmacocinética de la cimetidina. Pese a que tales interacciones no dejan de ser teóricas (salvo con la cimetidina), se recomienda la cuidadosa supervisión de los pacientes y de las dosis de los fármacos que contienen metformina (como Jalra M) y de tales medicamentos.

Otras

Algunos fármacos pueden afectar negativamente a la función renal, con el consiguiente aumento del riesgo de acidosis láctica: así sucede, por ejemplo, con

los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) —entre ellos, los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa II (COX II) —, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y los diuréticos, especialmente los diuréticos del asa. Deberá vigilarse estrechamente la función renal al inicio y durante el tratamiento con estos medicamentos en combinación con productos que contienen metformina (como Jalra M). Algunos fármacos tienden a causar hiperglucemia y pueden hacer que se pierda el control glucémico. Pertenecen a este grupo las tiazidas y otros diuréticos, los corticoesteroides, las fenotiazinas, los productos tiroideos, los estrógenos, los anticonceptivos orales, la fenitoína, el ácido nicotínico, los simpaticomiméticos, los antagonistas del calcio y la isoniazida. Se recomienda vigilar estrechamente la glucemia y ajustar la dosis de metformina cuando se administre cualquiera de estos fármacos o se suspenda dicha administración.

La intoxicación alcohólica aguda aumenta el riesgo de acidosis láctica (particularmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática) debido a la metformina. Debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol

Como se encuentra en el Registro Sanitario:

Jalra M

No se han observado interacciones farmacocinéticas de importancia clínica al coadministrar la vildagliptina (100 mg una vez al día) y el clorhidrato de metformina (1000 mg una vez al día). Las interacciones farmacológicas de los componentes de Jalra M se han estudiado de forma exhaustiva y la coadministración de ambas sustancias activas en los ensayos clínicos y en la práctica clínica generalizada no ha producido interacciones imprevistas.

Los datos siguientes reflejan la información disponible sobre cada una de las sustancias activas (vildagliptina y metformina).

Vildagliptina

El potencial de interacción farmacológica de la vildagliptina es reducido. No es un sustrato del citocromo P450 (CYP) y no inhibe ni induce las formas del CYP450, de modo que es improbable que presente interacciones con los fármacos que son sustratos, inhibidores o inductores de dichas formas.

Además, la vildagliptina no afecta la depuración de los fármacos coadministrados metabolizados por las formas CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 y CYP 3A4/5. Se han llevado a cabo estudios de interacción

farmacológica con fármacos que suelen prescribirse a pacientes con diabetes de tipo 2 o cuyo margen terapéutico es estrecho. Dichos estudios no han revelado interacciones clínicamente significativas entre la vildagliptina y otros antidiabéticos orales (glibenclamida, pioglitazona, clorhidrato de metformina) o con amlodipino, digoxina, ramipril, simvastatina, valsartán o warfarina.

Clorhidrato de metformina

Se conocen las siguientes interacciones farmacológicas con la metformina:

Furosemida

La furosemida incrementa la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC sanguíneo de la metformina sin alterar su depuración renal. La metformina reduce la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC sanguíneo de la furosemida sin alterar su depuración renal.

Nifedipino

El nifedipino incrementa la absorción, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la metformina y también su eliminación urinaria. La metformina tiene efectos mínimos sobre el nifedipino.

Glibenclamida

La glibenclamida no altera los parámetros farmacocinéticos o farmacodinámicos de la metformina. Se han observado descensos de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC sanguíneo de la glibenclamida, aunque fueron muy variables. Por consiguiente, se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Fármacos catiónicos

Los fármacos catiónicos (p. ej.: amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima o vancomicina) que se eliminan por secreción tubular renal tienen en principio la capacidad de interactuar con la metformina al competir por los mismos sistemas de transporte en los túbulos renales. Así, se ha observado que la concentración plasmática o sanguínea de metformina y su AUC aumentan un 60% y un 40%, respectivamente, cuando se coadministra con la cimetidina. La metformina no afecta la farmacocinética de la cimetidina. Pese a que tales interacciones no dejan de ser teóricas (salvo con la cimetidina), se recomienda la cuidadosa supervisión de los pacientes y de las dosis de metformina y de tales medicamentos.

Otras

Algunos fármacos tienden a causar hiperglucemia y pueden hacer que se pierda el control glucémico. Pertenecen a este grupo las tiazidas y otros diuréticos, los corticoesteroides, las fenotiazinas, los productos tiroideos, los estrógenos, los anticonceptivos orales, la fenitoína, el ácido nicotínico, los simpaticomiméticos, los

antagonistas del calcio y la isoniazida. Se recomienda vigilar estrechamente la glucemia y ajustar la dosis de metformina cuando se administre o se suspenda la administración de cualquiera de estos fármacos.

La intoxicación alcohólica aguda aumenta el riesgo de acidosis láctica (particularmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática) debido a la metformina contenida en Jalra M. Debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 03 de 2017 SEM, numeral 3.1.9.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Nueva Dosificación:

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Se debe evaluar la filtración glomerular (FG) antes del inicio del tratamiento con productos que contienen metformina (como Jalra® M), y posteriormente al menos una vez al año. En pacientes con riesgo aumentado de progresión de la disfunción renal, así como en ancianos, la función renal deberá valorarse con más frecuencia, p. ej., cada 3 a 6 meses.

Preferentemente, la dosis diaria máxima de metformina debe dividirse en 2 o 3 tomas. Antes de plantearse la administración de productos que contengan metformina (como Jalra® M) en pacientes con una FG <60 ml/min, deberán evaluarse los factores que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica. Jalra® M está contraindicado en pacientes con FG <30 ml/min debido a su componente de metformina.

Las siguientes recomendaciones posológicas son aplicables a la metformina y la vildagliptina, usadas por separado o en combinación, en pacientes con disfunción renal. Si no existe una presentación de Jalra® M con las dosis adecuadas, deberán administrarse los componentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

Tabla 2: Ajustes posológicos en pacientes con disfunción renal

FG	Metformina	Vildagliptina
----	------------	---------------

(ml/min)		
60-89	La dosis diaria máxima es de 3000 mg*. Se puede considerar una reducción de la dosis si la función renal se deteriora.	La dosis diaria máxima es de 100 mg.
45-59	La dosis inicial no debe ser superior a 1000 mg, siendo la dosis diaria máxima de 2000 mg*.	La dosis diaria máxima es de 50 mg.
30-44	La dosis inicial no debe ser superior a 500 mg, siendo la dosis diaria máxima de 1000 mg.	
<30	La metformina está contraindicada.	

*Si se considera necesaria una dosis de metformina superior a la que puede obtenerse con Jalra® M por sí solo.

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Nuevas Contraindicaciones

Hipersensibilidad

Jalra® M está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la vildagliptina, al clorhidrato de metformina o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con disfunción renal

Jalra® M está contraindicado en los pacientes con disfunción renal grave (FG <30 ml/min).

Insuficiencia cardiaca congestiva

Jalra® M está contraindicado en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que necesiten un tratamiento farmacológico.

Acidosis metabólica

Jalra® M está contraindicado en los pacientes con acidosis metabólica aguda o crónica, incluidas la acidosis láctica y la cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.

Nuevas Advertencias y precauciones

Clorhidrato de metformina

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara pero grave que, en la mayoría de los casos, aparece en casos de deterioro agudo de la función renal, cardioneumopatía o septicemia. El deterioro agudo de la función renal conduce a una acumulación de metformina, que aumenta el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (p. ej., por diarrea o vómitos intensos, fiebre o disminución del aporte de líquidos), el paciente debe suspender la administración de productos con metformina (como Jalra® M) y acudir inmediatamente al médico.

Los medicamentos que puedan provocar un deterioro agudo de la función renal (como los antihipertensores, diuréticos o AINE) deben comenzarse a administrar con cautela en los pacientes que reciban productos con metformina (como Jalra® M). Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la disfunción hepática, la diabetes inadecuadamente controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier cuadro asociado a hipoxia, así como el uso simultáneo de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Diagnóstico de acidosis láctica

Deberá informarse a los pacientes y cuidadores del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos por coma. Si aparecen síntomas que hagan sospechar una acidosis láctica, el paciente deberá suspender la administración de productos con metformina (como Jalra® M) y acudir inmediatamente al médico. Las anomalías diagnósticas de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ($<7,35$), un aumento de las concentraciones plasmáticas de lactato (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico (anion gap) y del cociente lactato/piruvato. Ante la sospecha de acidosis metabólica debe suspenderse la administración de los fármacos que contienen metformina (como Jalra® M) y hospitalizar de inmediato al paciente.

Supervisión de la función renal

Antes del inicio del tratamiento con productos que contengan metformina, y posteriormente de forma periódica, se debe evaluar la filtración glomerular (FG). Los productos que contienen metformina (como Jalra® M) están contraindicados en pacientes con una FG <30 ml/min, y su administración

debe suspenderse temporalmente ante situaciones que alteren la función renal. El clorhidrato de metformina se excreta considerablemente por vía renal, por lo que el riesgo de que se acumule y de que aparezca acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal. Dado que el envejecimiento se acompaña de una disminución de la función renal, la dosis de los fármacos que contienen metformina (como Jalra® M) debe ajustarse cuidadosamente en los pacientes de edad avanzada para determinar la dosis mínima con la que se logra un efecto satisfactorio sobre la glucemia, y se debe vigilar con regularidad su función renal.

Interacciones

Comedicación que puede afectar la función renal o el destino del clorhidrato de metformina

Se ha de tener cautela al coadministrar medicamentos que puedan alterar la función renal, causar alteraciones hemodinámicas significativas o interferir con el destino del clorhidrato de metformina, como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal.

Administración de medios de contraste yodados por vía intravascular

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por medios de contraste, con la consiguiente acumulación de metformina y aumento del riesgo de acidosis láctica. La administración de productos que contengan metformina (como Jalra® M) deberá suspenderse antes del procedimiento de diagnóstico por imagen o en el momento de este y no reanudarse hasta pasadas 48 horas, y únicamente tras volver a valorar la función renal y comprobar que es estable.

Estados hipóxicos

El colapso (choque) cardiovascular, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, el infarto agudo de miocardio y otros trastornos caracterizados por hipoxemia se han asociado a acidosis láctica y también pueden causar uremia prerrenal. Si el paciente sufre alguno de estos trastornos se debe suspender de inmediato el tratamiento con los fármacos que contienen metformina (como Jalra® M).

Intervenciones quirúrgicas

La administración de productos que contengan metformina (como Jalra® M) deberá suspenderse al realizar intervenciones quirúrgicas bajo anestesia general, raquídea o epidural (salvo en el caso de intervenciones menores no asociadas a una restricción del consumo de alimentos y líquidos) y no

deberá reanudarse hasta pasadas 48 horas de la cirugía, o hasta que el paciente retome la alimentación oral y, tras valorar su función renal, se compruebe que esta es estable.

Consumo de bebidas alcohólicas

Se sabe que el alcohol potencia el efecto del clorhidrato de metformina sobre el metabolismo del lactato. Hay que prevenir a los pacientes contra el consumo excesivo de bebidas alcohólicas mientras estén recibiendo fármacos que contienen metformina (como Jalra® M). La intoxicación alcohólica está asociada a un aumento del riesgo de acidosis láctica, particularmente en casos de ayuno, malnutrición o disfunción hepática.

Pacientes con disfunción hepática

Algunos casos de acidosis láctica (uno de los riesgos del clorhidrato de metformina) se han asociado a una alteración de la función hepática; por consiguiente, de modo general no deben administrarse fármacos que contengan metformina (como Jalra® M) a pacientes con signos clínicos o analíticos de hepatopatía.

Concentraciones de vitamina B12

En un 7% de los pacientes, la metformina se ha asociado a una disminución de la concentración sérica de vitamina B12, sin manifestaciones clínicas. Este descenso muy raramente se asocia a anemia y todo indica que revierte de forma rápida al retirar el clorhidrato de metformina o administrar suplementos de vitamina B12. En los pacientes tratados con fármacos que contienen metformina (como Jalra® M) es recomendable valorar los parámetros hematológicos al menos una vez al año e investigar y tratar adecuadamente cualquier anomalía manifiesta. Algunas personas son aparentemente propensas a presentar concentraciones de vitamina B12 por debajo de lo normal (por ejemplo, aquellas en las que se aprecia un consumo o una absorción insuficientes de vitamina B12 o calcio). En tales pacientes puede ser útil determinar regularmente las concentraciones séricas de vitamina B12, como mínimo cada dos o tres años.

Cambio del estado clínico de los pacientes con diabetes de tipo 2 previamente controlada

Si un paciente con diabetes de tipo 2 anteriormente bien controlada con Jalra® M presenta anomalías de laboratorio o trastornos clínicos (especialmente con manifestaciones vagas o mal definidas), es preciso determinar sin demora si existe cetoacidosis o acidosis láctica y, si fuera así,

suspender inmediatamente la administración de Jalra® M y adoptar medidas adecuadas.

Hipoglucemia

Los pacientes en monoterapia con Jalra® M no suelen padecer hipoglucemia, pero esta puede aparecer cuando el aporte calórico es insuficiente, no se compensa el ejercicio físico intenso con un suplemento calórico o se consumen bebidas alcohólicas. Los pacientes ancianos, debilitados o desnutridos y los que padecen insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o una intoxicación alcohólica son propensos a sufrir efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en las personas de edad avanzada y en las que toman betabloqueantes.

Pérdida de control de la glucemia

Cuando un paciente estabilizado con algún tratamiento antidiabético queda expuesto a factores de tensión, como fiebre, traumatismos, infecciones, intervenciones quirúrgicas, etc., puede producirse una pérdida transitoria del control de la glucemia. En esos casos puede ser necesario suspender el tratamiento con Jalra® M y administrar insulina temporalmente. Una vez que se haya resuelto el episodio agudo se puede volver a administrar Jalra® M

Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Jalra M

Los datos aquí presentados se refieren a la administración de vildagliptina y metformina como combinación libre o combinación a dosis fijas.

Se han notificado casos raros de edema angioneurótico con la vildagliptina, con una incidencia similar a la observada en los grupos de comparación. La proporción de casos fue mayor al combinar la vildagliptina con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). La mayoría de los casos fueron de severidad leve y se resolvieron en el curso del tratamiento con vildagliptina.

Se han comunicado casos raros de disfunción hepática (incluida hepatitis) con la vildagliptina. Estos casos fueron generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Según los datos de los estudios comparativos sobre la monoterapia o el tratamiento aditivo, de

hasta 24 semanas de duración, la incidencia de elevaciones de ALAT o ASAT por lo menos tres veces mayores que el LSN (apreciadas en al menos dos determinaciones consecutivas o en la última consulta del periodo de tratamiento) fue del 0,2% con la dosis de vildagliptina de 50 mg una vez al día, del 0,3% con la dosis de 50 mg dos veces al día y del 0,2% con los fármacos de comparación (considerados en su conjunto). Estas elevaciones fueron generalmente asintomáticas, de naturaleza no progresiva y no se acompañaron de colestasis ni ictericia.

En los estudios clínicos realizados con la combinación de vildagliptina y metformina, el 0,4% de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a reacciones adversas en el grupo tratado con 50 mg de vildagliptina una vez al día más metformina, mientras que no hubo ningún abandono en los grupos que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día más metformina o bien un placebo más metformina.

En los estudios clínicos se comunicaron casos infrecuentes de hipoglucemia en los pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día combinada con metformina (0,9%), en los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina dos veces al día combinada con metformina (0,5%) y en los que recibieron placebo y metformina (0,4%). No se comunicaron eventos hipoglucémicos severos en los grupos tratados con vildagliptina.

La vildagliptina ejerce un efecto neutro sobre el peso cuando se combina con metformina.

Al comienzo del tratamiento con clorhidrato de metformina son muy frecuentes las reacciones adversas gastrointestinales, como diarrea y náuseas. En el programa de estudios clínicos sobre la monoterapia con vildagliptina ($n = 2264$), en el que este fármaco se administró en dosis de 50 mg una vez al día, de 50 mg dos veces al día o de 100 mg una vez al día, la frecuencia de diarrea fue del 1,2%, 3,5% y 0,8%, respectivamente, y la de náuseas, del 1,7%, 3,7% y 1,7%, respectivamente, frente a una frecuencia del 2,9% de estas dos reacciones adversas con el placebo ($n = 347$) y del 26,2% y 10,3%, respectivamente, con el clorhidrato de metformina ($n = 252$).

En el caso de los estudios sobre la biterapia con vildagliptina y metformina, se registraron síntomas gastrointestinales en el 13,2% de los pacientes tratados con la combinación de vildagliptina (50 mg una o dos veces al día) y clorhidrato de metformina, frente al 18,1% de los pacientes tratados solo con clorhidrato de metformina.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en estudios clínicos

A continuación figuran las reacciones adversas notificadas en ensayos con doble enmascaramiento en pacientes que recibieron la vildagliptina en monoterapia o como tratamiento aditivo a la metformina, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del diccionario MedDRA y por frecuencia absoluta. Dentro de cada clase de órgano o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden de frecuencia decreciente. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de severidad decreciente. Además, para definir la categoría de frecuencia asignada a cada reacción adversa, se ha empleado la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 2: Otras reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día ($n = 233$) o 50 mg dos veces al día ($n = 183$) como tratamiento aditivo a la metformina en comparación con la combinación de placebo y metformina en ensayos clínicos con doble enmascaramiento

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Temblores, mareos, cefalea

Los estudios clínicos a largo plazo de hasta 2 años de duración no revelaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos cuando se añadió vildagliptina al tratamiento con metformina.

Tampoco se observaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos cuando la vildagliptina se administró como biterapia inicial con metformina.

Combinación con insulina

En los estudios clínicos comparativos en los que se administró 50 mg de vildagliptina dos veces al día combinada con insulina (con o sin metformina), la incidencia total de abandonos debidos a reacciones adversas fue del 0,3% en el grupo de la vildagliptina, mientras que no se registró ninguno en el grupo del placebo.

En ambos grupos terapéuticos se registró una incidencia similar de hipoglucemia (14,0% en el grupo de la vildagliptina y 16,4% en el del

placebo). Dos pacientes del grupo de la vildagliptina y 6 del grupo del placebo sufrieron episodios de hipoglucemia severa.

Al final del estudio, el efecto sobre el peso corporal medio fue neutro (hubo una variación de peso de +0,6 kg en el grupo de la vildagliptina y ninguna variación en el grupo del placebo).

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día en combinación con insulina (con o sin metformina) (n = 371)

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas, enfermedad de reflujo gastroesofágico
Infrecuentes	Diarrea, flatulencia
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	
Frecuentes	Escalofríos
Pruebas complementarias	
Frecuentes	Hipoglucemia

Combinación con una sulfonilurea

No se notificaron abandonos por reacciones adversas en el grupo de la vildagliptina + metformina + glimepirida; en cambio, se notificó un 0,6% de abandonos en el grupo del placebo + metformina + glimepirida.

En ambos grupos terapéuticos, la hipoglucemia fue frecuente (se registró un 5,1% de casos en el grupo de la vildagliptina + metformina + glimepirida y un 1,9% de casos en el grupo del placebo + metformina + glimepirida). En el grupo de la vildagliptina se registró un episodio de hipoglucemia severa.

Al final del estudio, el efecto sobre el peso corporal medio fue neutro (hubo una variación de peso de +0,6 kg en el grupo de la vildagliptina y de -0,1 kg en el grupo del placebo)

Tabla 4: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina dos veces al día en combinación con metformina y una sulfonilurea ($n = 157$)

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareos, temblores
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	
Frecuentes	Astenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hipoglucemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Hiperhidrosis

Vildagliptina

La Tabla 5 presenta las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos con doble enmascaramiento sobre la vildagliptina en monoterapia.

Tabla 5: Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 50 mg de vildagliptina una vez al día ($n = 409$) o 50 mg dos veces al día ($n = 1373$) en monoterapia en los ensayos clínicos con doble enmascaramiento

Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareos
Infrecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Infrecuentes	Estreñimiento
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	
Infrecuentes	Edema periférico

Ninguna de las reacciones adversas notificadas con la vildagliptina en monoterapia registró un aumento de frecuencia de importancia clínica cuando dicho fármaco se administró junto con la metformina.

En los estudios de monoterapia, la incidencia total de abandonos debido a reacciones adversas no fue mayor entre los pacientes que recibieron 50 mg

de vildagliptina una vez al día (0,2%) o dos veces al día (0,1%) que en los tratados con el placebo (0,6%) o con los fármacos de comparación (0,5%).

En los estudios de monoterapia, los casos de hipoglucemia fueron infrecuentes: se comunicaron en el 0,5% (2 de 409) de los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina una vez al día, el 0,3% (4 de 1373) de los pacientes tratados con 50 mg de vildagliptina dos veces al día y el 0,2% (2 de 1082) de los pacientes de los grupos que recibieron un fármaco de comparación o un placebo, sin que se registraran eventos graves ni severos. La vildagliptina ejerce un efecto neutro sobre el peso cuando se administra en monoterapia.

Los estudios clínicos a largo plazo de hasta 2 años de duración no revelaron nuevas señales de alarma ni riesgos imprevistos con la vildagliptina en monoterapia.

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) notificadas espontáneamente o publicadas en la literatura científica desde la comercialización del producto

Las siguientes reacciones adversas provienen de la experiencia adquirida desde la comercialización de Jalra M e incluyen los casos notificados espontáneamente y los casos publicados en la literatura científica. Como estas reacciones son comunicadas de forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta última se considera «desconocida».

- Hepatitis reversible al retirar el tratamiento
- Urticaria, lesiones cutáneas ampollosas y exfoliativas, incluido el penfigoide ampolloso.
- Pancreatitis.
- Artralgia, a veces severa.

Clorhidrato de metformina

En la Tabla 6 se enumeran las reacciones adversas conocidas asociadas a la metformina.

Tabla 6: Reacciones adversas conocidas asociadas a la metformina

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy	Disminución del apetito

frecuentes	
Muy raras	Acidosis láctica
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Disgeusia
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Flatulencia, náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares	
Muy raras	Hepatitis**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy raras	Reacciones cutáneas tales como eritema, prurito, urticaria
Pruebas complementarias	
Muy raras	Disminución de la absorción de la vitamina B ₁₂ *, pruebas de la función hepática anormales

*Durante el tratamiento prolongado con metformina se ha observado muy raramente una disminución de la absorción y la concentración sérica de vitamina B₁₂, que por lo general parece no revestir importancia clínica. Se aconseja tener en cuenta dicha causa posible en caso de que un paciente presente anemia megaloblástica.

**Se han descrito casos aislados de anomalías en las pruebas de función hepática o de hepatitis que se resolvieron al suspender la administración de metformina.

Los efectos adversos de tipo gastrointestinal ocurren con mayor frecuencia al inicio del tratamiento y casi siempre se resuelven espontáneamente

Nuevas Interacciones:

Jalra M

No se han observado interacciones farmacocinéticas de importancia clínica al coadministrar la vildagliptina (100 mg una vez al día) y el clorhidrato de metformina (1000 mg una vez al día). Las interacciones farmacológicas de cada uno de los componentes de Jalra M se han estudiado de forma exhaustiva; por su parte, la coadministración de ambas sustancias activas en los ensayos clínicos y en la práctica clínica generalizada no ha producido interacciones imprevistas.

Los datos siguientes reflejan la información disponible sobre cada una de las sustancias activas (vildagliptina y metformina).

Vildagliptina

El potencial de interacción farmacológica de la vildagliptina es reducido. No es un sustrato del citocromo P (CYP) 450 y no inhibe ni induce las enzimas del CYP450, de modo que es improbable que presente interacciones con los fármacos que son sustratos, inhibidores o inductores de dichas enzimas.

Además, la vildagliptina no afecta a la depuración de los fármacos coadministrados metabolizados por las enzimas CYP 1A2, CYP 2C8, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E1 y CYP 3A4/5. Se han llevado a cabo estudios de interacción farmacológica con fármacos que suelen prescribirse a pacientes con diabetes de tipo 2 o cuyo margen terapéutico es estrecho. Dichos estudios no han revelado interacciones clínicamente significativas de la vildagliptina con otros antidiabéticos orales (glibenclamida, pioglitazona, clorhidrato de metformina) ni con amlodipino, digoxina, ramipril, simvastatina, valsartán o warfarina.

Clorhidrato de metformina

Se conocen los siguientes aspectos acerca de la metformina:

Furosemida

La furosemida incrementa la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC sanguíneo de la metformina sin alterar su depuración renal. La metformina reduce la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC sanguíneo de la furosemida sin alterar su depuración renal.

Nifedipino

El nifedipino incrementa la absorción, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la metformina y también su eliminación urinaria. La metformina tiene efectos mínimos sobre el nifedipino.

Glibenclamida

La glibenclamida no altera los parámetros farmacocinéticos ni farmacodinámicos de la metformina. Se han observado descensos de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC sanguíneo de la glibenclamida, aunque fueron muy variables. Por consiguiente, se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Medios de contraste yodados

La administración de productos que contengan metformina (como Jalra M) deberá suspenderse antes del procedimiento de diagnóstico por imagen o en el momento de este y no reanudarse hasta pasadas 48 horas, y únicamente tras volver a valorar la función renal y comprobar que es estable (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Fármacos catiónicos

Los fármacos catiónicos (p. ej., amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima o vancomicina) que se eliminan por secreción tubular renal tienen en principio la capacidad de interactuar con la metformina al competir por los mismos sistemas de transporte en los túbulos renales. Así, se ha observado que la concentración plasmática o sanguínea de metformina y su AUC aumentan un 60% y un 40%, respectivamente, cuando se coadministra con la cimetidina. La metformina no afecta a la farmacocinética de la cimetidina. Pese a que tales interacciones no dejan de ser teóricas (salvo con la cimetidina), se recomienda la cuidadosa supervisión de los pacientes y de las dosis de los fármacos que contienen metformina (como Jalra M) y de tales medicamentos.

Otras

Algunos fármacos pueden afectar negativamente a la función renal, con el consiguiente aumento del riesgo de acidosis láctica: así sucede, por ejemplo, con los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) —entre ellos, los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa II (COX II)—, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y los diuréticos, especialmente los diuréticos del asa. Deberá vigilarse estrechamente la función renal al inicio y durante el tratamiento con estos medicamentos en combinación con productos que contienen metformina (como Jalra M). Algunos fármacos tienden a causar hiperglucemia y pueden hacer que se pierda el control glucémico. Pertenecen a este grupo las tiazidas y otros diuréticos, los corticoesteroides, las fenotiazinas, los productos tiroideos, los estrógenos, los anticonceptivos orales, la fenitoína, el ácido nicotínico, los simpaticomiméticos, los antagonistas del calcio y la isoniazida. Se recomienda vigilar estrechamente la glucemia y ajustar la dosis de metformina cuando se administre cualquiera de estos fármacos o se suspenda dicha administración.

La intoxicación alcohólica aguda aumenta el riesgo de acidosis láctica (particularmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática) debido a la metformina. Debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir versión 2016-PSB/GLC-0844-s para el producto de la referencia.

**3.1.9.8. DOLEX FORTE NF
DOLEX FORTE**

Expediente : 20071759 / 19945074
Radicado : 20181036152 / 20181036155
Fecha : 26/02/2018
Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 500mg de acetaminofén + 65mg de cafeína

Cada tableta contiene 500mg de acetaminofén + 65mg de cafeína

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Analgésico antipirético.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén, la cafeína o a 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.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Debe evitarse el consumo excesivo de té o de café simultáneamente con este producto.
- Los parabenos pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas). 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 precauciones y advertencias
- Información para prescribir versión 07 (Octubre 2017) GDS V7.0

Nueva dosificación:

Dosis y administración

- Se administra por vía oral únicamente.
- Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante:
 - 1 a 2 tabletas cada 4-6 horas según sea requerido.
 - La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000 mg de acetaminofén/ 390mg de cafeína).
- No exceder la dosis recomendada.
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el periodo más corto de tratamiento.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas
- Niños menores de 12 años: no se recomienda.

Sobredosis:

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 presenten síntomas de sobredosificación.

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

Antídoto: N-acetilcisteína o Metionina.

La sobredosificación con cafeína puede generar dolor epigástrico, vómito, diuresis, taquicardia o arritmia cardíaca, estimulación del Sistema Nervioso Central (insomnio, inquietud, excitación, agitación, ansiedad, temblor y convulsiones). Debe tenerse en cuenta que, si aparecen síntomas clínicamente significativos de

sobredosis de cafeína por este producto, la cantidad ingerida podría estar asociada con una toxicidad hepática seria producida por el acetaminofén. Antídoto: No hay un antídoto específico disponible, no obstante, podrá ser necesario brindar medidas de soporte para tratar los síntomas que se presenten tales como antagonistas de receptores beta adrenérgicos para revertir los efectos cardiotóxicos.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática, la cual puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. Pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia hepática o renal, deben consultar con el médico antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal, grandes consumidores crónicos de alcohol o que tienen sepsis.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Cada tableta contiene 0,446 mg de sodio.
- Metil, Etil y propil para hidroxibenzoato sódico (parabenos) pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas)
- Debe evitarse el consumo excesivo de cafeína (ej. café, té y algunas bebidas enlatadas) simultáneamente con este producto.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Uso en embarazo

No se recomienda el uso durante el embarazo. No se recomienda el consumo de cafeína durante el embarazo por el posible riesgo de incremento de aborto espontáneo asociado a su consumo.

Lactancia:

No se recomienda el uso durante la lactancia. La cafeína en la leche materna potencialmente puede tener un efecto estimulante en niños alimentados con leche materna, pero no ha sido observada toxicidad significativa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto se encuentra en estudio el radicado número 17107900 allegado por el interesado.

**3.1.9.9. DOLEX AVANZADO
DOLEX ACTIVGEL
DOLEX NIÑOS 100 mg TABLETAS MASTICABLE
DOLEX NIÑOS SUSPENSION 250mg/ 5mL
DOLEX TABLETAS
DOLEX TABLETAS RECUBIERTAS
DOLEX TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20001852 / 20058810 / 32187 / 19994800 / 227348 / 19904924 / 20068891
Radicado : 20181015271 / 20181015274 / 20181015277 / 20181015281 / 20181015283 / 20181015289 / 20181015291
Fecha : 29/01/2018
Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 500mg de Acetaminofén

Cada capsula de gelatina blanda contiene 500mg de Acetaminofén

Cada tableta masticable contiene 100mg de Acetaminofén

Cada 100mL de suspensión contiene 5g de Acetaminofén

Cada tableta contiene 500mg de Acetaminofén

Cada tableta recubierta contiene 500mg de Paracetamol

Cada tableta recubierta contiene 500mg de Acetaminofén

Forma farmacéutica:

Indicaciones:

Analgésico, antipirético.

Contraindicaciones:

Expediente: 20001852 dolex® avanzado

Hipersensibilidad al medicamento. 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. Manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

Expediente: 20058810 dolex activgel

No use el producto si usted es alérgico al acetaminofén/paracetamol o a los otros ingredientes del producto.

Precauciones y advertencias:

- contiene acetaminofén. No usar con otros productos que contengan acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- la sobredosis de acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede 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.

Expediente: 32187 dolex niños 100 mg tabletas masticables

Hipersensibilidad al acetaminofen. Precauciones y advertencias: En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento que contiene acetaminofén/paracetamol. Si los síntomas persisten, consulte a su médico. Manténgase el producto fuera del alcance de los niños

Expediente: 19994800 dolex niños suspensión 250mg/5ml

Hipersensibilidad al acetaminofén. Nuevas precauciones y advertencias:

- contiene acetaminofén. No usar con otros productos que contengan acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- la sobredosis de acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede 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.

Expediente: 227348 dolex tabletas

Hipersensibilidad al acetaminofén. Administrar con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal.

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.
- si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

Expediente: 19904924 dolex tabletas recubiertas

Hipersensibilidad al acetaminofén. Precauciones y advertencias: - en pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento que contiene acetaminofén/paracetamol. - si los síntomas persisten, consulte a su médico. - manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

Expediente: 20068891 dolex® tabletas recubiertas

Hipersensibilidad al acetaminofén. Administrar con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o renal. Nuevas precauciones y advertencias:

- contiene acetaminofén. No usar con otros productos que contengan acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- la sobredosis de acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede 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.

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 Dolex Avanzado: Versión 07 (Enero 2018) GDS V7.0
- Información para prescribir Dolex Activgel: Versión 05 (Enero de 2018) GDS V7.0
- Información para prescribir Dolex Niños 100 mg Tabletas masticables: Versión 13 (Enero de 2018) GDS V7.0
- Información para prescribir Dolex Niños Suspensión: Versión 09 (Enero de 2018) GDS V7.0
- Información para prescribir Dolex Tabletas: Versión 10 (Enero de 2018) GDS V7.0
- Información para prescribir Dolex Tabletas Recubiertas: Versión 10 (Enero de 2018) GDS V7.0

- Textos para incluir en los empaques o para generar inserto – Información dirigida al consumidor

Nueva dosificación:

DOLEX AVANZADO
DOLEX TABLETAS RECUBIERTAS
DOLEX TABLETAS RECUBIERTAS

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

Adultos

Incluyendo personas de la tercera edad y niños de 12 años en adelante:

- 1 tableta (500 mg) de acetaminofén, cada 4-6 horas, según sea requerido.
- La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000 mg).

Niños

Niños de 9 a 11 años: 500 mg de acetaminofén (1 tableta).

Niños de 6 a 8 años: 250 mg de acetaminofén (1/2 tableta).

Niños menores de 6 años: no recomendado.

Niños de 6 a 11 años:

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

Información para el consumidor:

- Se administra por vía oral únicamente.
- No exceder la dosis recomendada.
- Use la dosis más baja necesaria para tratar sus síntomas y por el tiempo necesario más corto.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas

Adultos y niños mayores de 12 años

- 1 tableta (500 mg) de Acetaminofén, cada 4-6 horas, según sea requerido.
- No tomar más de 3 gramos de Acetaminofén (6 tabletas) en 24 horas.

NIÑOS

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

Niños de 6 a 11 años:

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

DOLEX ACTIVGEL

- Se administra por vía oral únicamente.
- No exceder la dosis recomendada.
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el periodo más corto de tratamiento.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas
- La dosis máxima diaria es de 6 cápsulas blandas (3000 mg).
- No recomendado para niños menores de 12 años.

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

Información para el consumidor:

- Se administra por vía oral únicamente.
- No exceder la dosis recomendada.
- Use la dosis más baja necesaria para tratar sus síntomas y por el tiempo necesario más corto.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas
- No recomendado para niños menores de 12 años.

Adultos y niños mayores de 12 años

- 1 cápsula líquida* (500 mg) de Acetaminofén, cada 4-6 horas, según sea requerido.
- No tomar más 3 gramos de Acetaminofén (6 cápsulas líquidas*) en 24 horas.

*Capsula blanda

DOLEX NIÑOS 100 mg TABLETAS MASTICABLE

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.

<i>Rango de Peso (Kg)</i>	<i>Edad (Años)</i>	<i>Dosis (tabletas)</i>
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

DOLEX NIÑOS SUSPENSION 250mg/ 5mL

Para niños de 7 años en adelante: Se administra por vía oral únicamente.

- Busque la dosis de acuerdo al peso 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 vaso que viene con el producto, el cual esta graduado en mililitros y le permite medir la dosis exacta 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)
25	7	5
25,1 a 28,1	8	6
28,3 a 31,7	9	7

31,9 a 38,7	10,5 a 11,5	8
38,8 a 41,2	11,5 a 12	9

- 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 7 años en adelante: Buscar la dosis de acuerdo al peso actual del niño, si no lo sabe consulte la edad. Presione fuertemente la tapa de seguridad hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda. Mida la cantidad exacta de líquido en la copa que viene con el producto, la cual está graduada en mililitros y le permite medir la dosis de acuerdo al peso. Hacer que el niño tome el líquido. Si excedió la dosis recomendada, debe acudir rápidamente al médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (mL)
25	7	5
25,1 a 28,1	8	6
28,3 a 31,7	9	7
31,9 a 38,7	10 a 11,5	8
38,8 a 41,2	11,5 a 12	9

- 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
- No tomar con una frecuencia mayor de una dosis cada 4 horas.
- Se 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.

DOLEX TABLETAS

Información para prescribir:

- Se administra por vía oral únicamente.

- No exceder la dosis recomendada.
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el periodo más corto de tratamiento.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas
- La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000 mg).
- No recomendado para niños menores de 12 años.

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

Información para el consumidor:

- Se administra por vía oral únicamente.
- No exceder la dosis recomendada.
- Use la dosis más baja necesaria para tratar sus síntomas y por el tiempo necesario más corto.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas
- No recomendado para niños menores de 12 años.

Adultos y niños mayores de 12 años

- 1 tableta (500 mg) de Acetaminofén, cada 4-6 horas, según sea requerido.
- No tomar más 3 gramos de Acetaminofén (6 tabletas) en 24 horas.

Sobredosis: (este ítem aplica para todos los productos)

Información para prescribir:

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

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

Antídoto: N-acetilcisteína o Metionina.

Información para el consumidor:

Sobredosis: Si excedió la dosis recomendada, acudir inmediatamente al hospital incluso si no hay síntomas, debido al riesgo de falla hepática.

Nuevo grupo etario:

DOLEX AVANZADO

DOLEX TABLETAS RECUBIERTAS

Información para prescribir:

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

Adultos

Incluyendo personas de la tercera edad y niños de 12 años en adelante:

- 1 tableta (500 mg) de acetaminofén, cada 4-6 horas, según sea requerido.
- La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000 mg).

Niños

Niños de 9 a 11 años: 500 mg de acetaminofén (1 tableta).

Niños de 6 a 8 años: 250 mg de acetaminofén (1/2 tableta).

Niños menores de 6 años: no recomendado.

Niños de 6 a 11 años:

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

Información para el consumidor:

Se administra por vía oral únicamente.

- No exceder la dosis recomendada.
- Use la dosis más baja necesaria para tratar sus síntomas y por el tiempo necesario más corto.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas

Adultos y niños mayores de 12 años

- 1 tableta (500 mg) de Acetaminofén, cada 4-6 horas, según sea requerido.
- No tomar más de 3 gramos de Acetaminofén (6 tabletas) en 24 horas.

NIÑOS

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

Niños de 6 a 11 años:

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

DOLEX ACTIVGEL

Información para prescribir:

- Se administra por vía oral únicamente.
- No exceder la dosis recomendada.
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el periodo más corto de tratamiento.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas
- La dosis máxima diaria es de 6 cápsulas blandas (3000 mg).
- No recomendado para niños menores de 12 años.

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

Información para el consumidor:

- Se administra por vía oral únicamente.
- No exceder la dosis recomendada.
- Use la dosis más baja necesaria para tratar sus síntomas y por el tiempo necesario más corto.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas
- No recomendado para niños menores de 12 años.

Adultos y niños mayores de 12 años

- 1 cápsula líquida* (500 mg) de Acetaminofén, cada 4-6 horas, según sea requerido.
- No tomar más de 3 gramos de Acetaminofén (6 cápsulas líquidas*) en 24 horas.

*Capsula blanda

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.

Dolex Niños Suspensión 250mg/5mL

Información para prescribir:

Para niños de 7 años en adelante: Se administra por vía oral únicamente.

- Busque la dosis de acuerdo al peso 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 vaso que viene con el producto, el cual esta graduado en mililitros y le permite medir la dosis exacta 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)
--------------------	-------------	------------

25	7	5
25,1 a 28,1	8	6
28,3 a 31,7	9	7
31,9 a 38,7	10,5 a 11,5	8
38,8 a 41,2	11,5 a 12	9

- 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 7 años en adelante: Buscar la dosis de acuerdo al peso actual del niño, si no lo sabe consulte la edad. Presione fuertemente la tapa de seguridad hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda. Mida la cantidad exacta de líquido en la copa que viene con el producto, la cual está graduada en mililitros y le permite medir la dosis de acuerdo al peso. Hacer que el niño tome el líquido. Si excedió la dosis recomendada, debe acudir rápidamente al médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (mL)
25	7	5
25,1 a 28,1	8	6
28,3 a 31,7	9	7
31,9 a 38,7	10 a 11,5	8
38,8 a 41,2	11,5 a 12	9

- 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
- No tomar con una frecuencia mayor de una dosis cada 4 horas.
- Se 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.

Dolex Tabletas

Información para prescribir:

- Se administra por vía oral únicamente.
- No exceder la dosis recomendada.
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el periodo más corto de tratamiento.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas
- La dosis máxima diaria es de 6 tabletas (3000 mg).
- No recomendado para niños menores de 12 años.

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

Información para el consumidor:

- Se administra por vía oral únicamente.
- No exceder la dosis recomendada.
- Use la dosis más baja necesaria para tratar sus síntomas y por el tiempo necesario más corto.
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas
- No recomendado para niños menores de 12 años.

Adultos y niños mayores de 12 años

- 1 tableta (500 mg) de Acetaminofén, cada 4-6 horas, según sea requerido.

No tomar más de 3 gramos de Acetaminofén (6 tabletas) en 24 horas.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

DOLEX AVANZADO

DOLEX ACTIVGEL

DOLEX TABLETAS

DOLEX TABLETAS RECUBIERTAS

DOLEX TABLETAS RECUBIERTAS

Información para prescribir:

Precauciones y Advertencias

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.

- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática, lo cual puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. Pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia hepática o renal, deben consultar con el médico antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal, grandes consumidores crónicos de alcohol o que tienen sepsis.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Uso en embarazo y lactancia:

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

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

Información para el consumidor:

Precauciones y Advertencias: Contiene Acetaminofén. No tome más de la dosis recomendada ya que puede causar daño grave al hígado. No usar el medicamento si está tomando otro que contenga Acetaminofén para tratar el dolor, fiebre, síntomas de resfriado, o para ayudar a dormir. Siempre leer y seguir lo descrito en el empaque. Consultar al médico antes de usar si: tiene problemas en hígado o riñón; está bajo de peso o desnutrido; toma alcohol regularmente (es posible que deba evitar el consumo del producto por completo o limitar la cantidad de acetaminofén que pueda tomar); tiene una infección severa, está gravemente desnutrido o gravemente bajo de peso o es un consumidor crónico de alcohol (esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica; sus signos incluyen: respiración con dificultad, profunda, rápida; sensación de malestar /nauseas, de estar enfermo/vómito, y pérdida del apetito, en cuyo caso debe contactar al médico de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas o no mejoran). Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños. Embarazo y Lactancia: Hable con el profesional en salud antes de tomar acetaminofén si está

embarazada. Utilizar la dosis efectiva más baja y la duración más corta de tratamiento.

DOLEX NIÑOS 100 MG TABLETAS MASTICABLES
DOLEX NIÑOS SUSPENSIÓN 250MG/5ML

Información para el consumidor:

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática, lo cual puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. Pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia hepática o renal, deben consultar con el médico antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal, grandes consumidores crónicos de alcohol o que tienen sepsis.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

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 tomando otro 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; sus 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 persisten.

DOLEX NIÑOS SUSPENSIÓN 250MG/5ML

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 se encuentra en estudio el radicado número 17107900 allegado por el interesado.

3.1.9.10. DOLEX NIÑOS 3.2% JARABE DOLEX NIÑOS 100 mg TABLETAS MASTICABLE

Expediente : 19933739/32187
Radicado : 2017166083/2017166086
Fecha : 15/11/2017
Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada 100mL contienen 3.2g de Acetaminofen
- Cada tableta masticable contiene 100mg de Acetaminofen Encapsulado 92% (Acetaminofen 92% + Etilcelulosa 8%) Equivalente A Acetaminofen

Forma farmacéutica: Jarabe / Tableta Masticable

Indicaciones: Analgésico, Antipiretico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Precauciones y advertencias: En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento que contiene acetaminofén/paracetamol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, no deben consumir las formulaciones que contienen sorbitol. Cada 5 ml del producto contienen 2 gramos de sorbitol. Si los síntomas persisten, consulte a su médico. Manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Grupo Etario
- Modificación de contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Información Para Prescribir Producto 1: Dolex Niños 3.2% Jarabe: Versión 13 (Octubre de 2017) GDS V7.0
- Información Para Prescribir Producto 2: Dolex Niños 100 mg Tabletas masticables: Versión 13 (Octubre de 2017) GDS V7.0

Nueva Dosificación:

Producto 1: Dolex Niños 3.2% Jarabe

Información para prescribir:

Para niños de 2 a 12 años:

Se administra únicamente por vía oral.

Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).

Presione (empuje) fuertemente la tapa de seguridad hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda.

Mida la cantidad exacta de líquido en el dosificador que viene con el producto, el cual esta graduado en mililitros y le permite medir la dosis de acuerdo al peso.

Haga que el niño tome el líquido. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de Peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (mL)
12,0 – 14,0	2	4,5
14,1 – 16,0	3	5,5
16,1 – 18,-	4	6
18,2 – 20,1	5	6,5
20,2 – 22,2	6	7
22,3 – 25,0	7	8
25,1 – 28,1	8	9
28,2 – 31,7	9	10
31,8 – 36,0	10	11,5
36,1 – 41,0	11	13
41,1 – 45,0	12	14,5

La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.

No exceder la dosis recomendada.

No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas

Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.

Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el período más corto de tratamiento.

No use por más de 3 días sin consultar al médico.

Información para el consumidor:

Para niños de 2 a 12 años: Elija la dosis según el peso actual del niño, si no lo sabe consulte la edad en la siguiente tabla. Presione fuertemente la tapa hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda. Mida la cantidad exacta con el dosificador (jeringa) siguiendo las siguientes instrucciones y haga que el niño tome el jarabe.

Introduzca el dosificador (jeringa) en el frasco, la cual deberá estar limpia y seca.

Extraiga con el dosificador (jeringa) la cantidad de jarabe requerida. Verifique que la cantidad de mililitros medida en el dosificador coincida con la recomendada en la tabla.

Administre únicamente por vía oral.

Para saber la dosis adecuada siga la siguiente tabla o consulte a su médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (años)	Dosis (mL)
12.0 - 14.0	2	4.5
14.1 - 16.0	3	5.5
16.1 - 18.1	4	6
18.2 - 20.1	5	6.5

20.2 - 22.2	6	7
22.3 - 25.0	7	8
25.1 - 28.1	8	9
28.2 - 31.7	9	10
31.8 - 36.0	10	11.5
36.1 - 41.0	11	13
41.1 - 45.0	12	14.5

La dosis máxima en 24 horas es 60 mg/kg distribuida en dosis individuales de 10 mg/Kg.

No exceder la dosis recomendada.

No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas

Debe esperar mínimo 4 horas entre cada dosis.

Debe usar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia, y la duración de tratamiento más corta.

No use por más de 3 días sin consultar al médico

Producto 2: Dolex Niños 100 mg Tabletas masticables

Información para prescribir:

Para niños de 2 a 12 años.

Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).

Administrar únicamente por vía oral.

Haga que el niño mastique las tabletas. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de Peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (tabletas)
12,0 – 14,0	2	1,5
14,1 – 16,0	3	2,0
16,1 – 18,1	4	2,0
18,2 – 20,1	5	2,0
20,2 – 22,2	6	2,5
22,3 – 25,0	7	2,5
25,1 – 28,1	8	3,0
28,2 – 31,7	9	3,5
31,8 – 36,0	10	4,0
36,1 – 41,0	11	4,5
41,1 – 45,0	12	4,5

Niños de 2 a 12 años: La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.

No exceder la dosis recomendada.

No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas

Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.

Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el período más corto de tratamiento.

No use por más de 3 días sin consultar al médico

Niños menores de 2 años: No recomendado.

Información para el consumidor:

Para niños de 2 a 12 años.

Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño. Si no lo sabe, consulte la edad en la siguiente tabla

Administrar únicamente por vía oral.

Haga que el niño mastique las tabletas. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (años)	Dosis (tabletas masticables)
12.0 – 14.0	2	1.5
14.1 – 16.0	3	2.0
16.1 - 18.1	4	2.0
18.2 - 20.1	5	2.0
20.2 - 22.2	6	2.5
22.3 - 25.0	7	2.5
25.1 - 28.1	8	3.0
28.2 - 31.7	9	3.5
31.8 - 36.0	10	4.0
36.1 - 41.0	11	4.5
41.1 - 45.0	12	4.5

La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.

No exceder la dosis recomendada.

No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas

Debe esperar mínimo 4 horas entre cada dosis.

Debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia y la duración de tratamiento más corta.

No use por más de 3 días sin consultar al médico

Niños menores de 2 años: No recomendado.

Sobredosis: (este ítem aplica para los 2 productos)

Información para prescribir:

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

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

Antídoto: N-acetilcisteína o Metionina.

Información para el consumidor:

Sobredosis: Si excedió la dosis recomendada, acudir inmediatamente al hospital incluso si no hay síntomas, debido al riesgo de falla hepática.

Nuevo Grupo Etario:

Producto 1: Dolex Niños 3.2% Jarabe

Información para prescribir:

Para niños de 2 a 12 años:

Se administra únicamente por vía oral.

- Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).
- Presione (empuje) fuertemente la tapa de seguridad hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda.
- Mida la cantidad exacta de líquido en el dosificador que viene con el producto, el cual esta graduado en mililitros y le permite medir la dosis de acuerdo al peso.
- Haga que el niño tome el líquido. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de Peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (mL)
12,0 – 14,0	2	4,5
14,1 – 16,0	3	5,5
16,1 – 18,-	4	6
18,2 – 20,1	5	6,5
20,2 – 22,2	6	7
22,3 – 25,0	7	8

25,1 – 28,1	8	9
28,2 – 31,7	9	10
31,8 – 36,0	10	11,5
36,1 – 41,0	11	13
41,1 – 45,0	12	14,5

- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el período más corto de tratamiento.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico.

Información para el consumidor:

Para niños de 2 a 12 años: Elija la dosis según el peso actual del niño, si no lo sabe consulte la edad en la siguiente tabla. Presione fuertemente la tapa hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda. Mida la cantidad exacta con el dosificador (jeringa) siguiendo las siguientes instrucciones y haga que el niño tome el jarabe.

- Introduzca el dosificador (jeringa) en el frasco, la cual deberá estar limpia y seca.
- Extraiga con el dosificador (jeringa) la cantidad de jarabe requerida. Verifique que la cantidad de mililitros medida en el dosificador coincida con la recomendada en la tabla.
- Administre únicamente por vía oral.

Para saber la dosis adecuada siga la siguiente tabla o consulte a su médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (años)	Dosis (mL)
12.0 - 14.0	2	4.5
14.1 - 16.0	3	5.5
16.1 - 18.1	4	6
18.2 - 20.1	5	6.5
20.2 - 22.2	6	7
22.3 - 25.0	7	8
25.1 - 28.1	8	9
28.2 - 31.7	9	10
31.8 - 36.0	10	11.5
36.1 - 41.0	11	13
41.1 - 45.0	12	14.5

- La dosis máxima en 24 horas es 60 mg/kg distribuida en dosis individuales de 10 mg/Kg.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Debe esperar mínimo 4 horas entre cada dosis.
- Debe usar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia, y la duración de tratamiento más corta.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico

Producto 2: Dolex Niños 100 mg Tabletas masticables

Información para prescribir:

Para niños de 2 a 12 años.

- Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).
- Administrar únicamente por vía oral.
- Haga que el niño mastique las tabletas. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de Peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (tabletas)
12,0 – 14,0	2	1,5
14,1 – 16,0	3	2,0
16,1 – 18,1	4	2,0
18,2 – 20,1	5	2,0
20,2 – 22,2	6	2,5
22,3 – 25,0	7	2,5
25,1 – 28,1	8	3,0
28,2 – 31,7	9	3,5
31,8 – 36,0	10	4,0
36,1 – 41,0	11	4,5
41,1 – 45,0	12	4,5

- Niños de 2 a 12 años: La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.

- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el período más corto de tratamiento.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico
- Niños menores de 2 años: No recomendado.

Información para el consumidor:

Para niños de 2 a 12 años.

- Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño. Si no lo sabe, consulte la edad en la siguiente tabla
- Administrar únicamente por vía oral.
- Haga que el niño mastique las tabletas. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (años)	Dosis (tabletas masticables)
12.0 – 14.0	2	1.5
14.1 – 16.0	3	2.0
16.1 - 18.1	4	2.0
18.2 - 20.1	5	2.0
20.2 - 22.2	6	2.5
22.3 - 25.0	7	2.5
25.1 - 28.1	8	3.0
28.2 - 31.7	9	3.5
31.8 - 36.0	10	4.0
36.1 - 41.0	11	4.5
41.1 - 45.0	12	4.5

- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Debe esperar mínimo 4 horas entre cada dosis.
- Debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia y la duración de tratamiento más corta.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico
- Niños menores de 2 años: No recomendado

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Producto 1: Dolex Niños 3.2% Jarabe

Información para prescribir:

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática, la cual puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. Pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia hepática o renal, deben consultar con el médico antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal, grandes consumidores crónicos de alcohol o que tienen sepsis.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Este producto contiene sorbitol, el cual puede causar molestias gastrointestinales y un efecto laxante leve.
- Cada mililitro del jarabe contiene 0.4 g de sorbitol
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Uso En Embarazo y Lactancia:

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

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

Información para el consumidor:

Precauciones y advertencias: Contiene Acetaminofén. No exceder la dosis recomendada ya que puede causar daño grave al hígado. No usar este medicamento si el niño está usando otro medicamento que contiene acetaminofén excepto por recomendación médica. Siempre leer y seguir lo descrito en el empaque. Consultar al médico antes de usar si el niño: tiene problemas en hígado o riñón; está bajo de peso o desnutrido, (es posible que deba evitar el consumo del producto por completo o limitar la cantidad de acetaminofén que pueda tomar); Tiene una infección severa, está gravemente desnutrido o bajo de peso, o es consumidor crónico de alcohol, (esto puede incrementar el riesgo de acidosis

metabólica cuyos signos incluyen: respiración profunda, rápida, con dificultad; sensación de malestar/nauseas o de estar enfermo/vómito, pérdida del apetito, en cuyo caso debe contactar al médico de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas). Este producto tiene sorbitol, el cual puede tener un efecto laxante o causar diarrea. Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños. Consultar al médico si los síntomas persisten.

Producto 2: Dolex Niños 100 mg Tabletas Masticables

Información para prescribir:

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática, la cual puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. Pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia hepática o renal, deben consultar con el médico antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal, grandes consumidores crónicos de alcohol o que tienen sepsis.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Uso En Embarazo y Lactancia:

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

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

Información para el consumidor:

Precauciones y advertencias: Contiene Acetaminofén. No exceder la dosis recomendada ya que puede causar daño grave al hígado. No usar este medicamento si el niño está usando otro medicamento que contiene acetaminofén

excepto por recomendación médica. Siempre leer y seguir lo descrito en el empaque. Consultar al médico antes de usar si el niño: tiene problemas en hígado o riñón; está bajo de peso o desnutrido; (es posible que deba evitar el consumo del producto por completo o limitar la cantidad de acetaminofén que pueda tomar); Tiene una infección severa, está gravemente desnutrido o bajo de peso, o es consumidor crónico de alcohol (esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica cuyos signos incluyen: respiración profunda, rápida, con dificultad; sensación de malestar/nauseas o de estar enfermo /vómito; pérdida del apetito, en cuyo caso debe contactar al médico de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas. Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños. Consultar al médico si los síntomas persiste.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere ser estudiado junto con los alcances realizados por el interesado con números de radicados 20181031184 del 20/02/2018 y 20181031195 del 20/02/2018 para los productos de la referencia.

3.1.13. UNIFICACIONES

3.1.13.1. ACIDO FUSIDICO

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Ácido Fusídico en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada 100 gramos de crema contienen 2g de ácido fusídico

Forma farmacéutica:

Crema

Indicaciones:

Esta indicado en el tratamiento tópico de infecciones ocasionadas por microorganismos sensibles al ácido fusídico, tal como *Staphylococcus aureus*.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Se ha reportado resistencia bacteriana a *Staphylococcus aureus* con el uso de ácido fusídico crema. Al igual que con todos los antibióticos, el uso prolongado o recurrente del ácido fusídico puede incrementar el riesgo de desarrollar resistencia al antibiótico.

El ácido fusídico crema contiene butilhidroxianisol, sorbato de potasio y alcohol cetílico. Estos excipientes pueden ocasionar reacciones locales en la piel (ej. dermatitis de contacto). El butilhidroxianisol también puede ocasionar irritación en los ojos y en las membranas mucosas. Por consiguiente, ácido fusídico crema debe utilizarse con precaución cuando se aplica cerca de los ojos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No existen estudios clínicos con ácido fusídico crema en relación con la fertilidad. No se anticipan efectos en mujeres en edad fértil ya que la exposición sistémica tras la aplicación tópica del ácido fusídico es insignificante.

Embarazo

No se anticipan efectos durante el embarazo ya que la exposición sistémica a la aplicación tópica del ácido fusídico es insignificante. El ácido fusídico en crema puede utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

No se anticipan efectos en el recién nacido/ lactante ya que la exposición sistémica a la aplicación tópica de ácido fusídico en mujeres dando de lactar es insignificante. Ácido fusídico crema puede utilizarse durante el período de lactancia sin embargo, se recomienda evitar aplicar ácido fusídico crema en las mamas.

Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Maquinaria

El ácido fusídico administrado por vía tópica no tiene influencia o tiene influencia insignificante en la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y niños: aplicar de dos a tres veces al día, no deberá usarse por más de 1 semana.

Vía de administración:

Vía tópica.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción. Las interacciones con medicamentos administrados por vía sistémica se consideran mínimas ya que la absorción sistémica de ácido fusídico crema es insignificante.

Reacciones adversas:

La estimación de la frecuencia de efectos no deseados se basa en un análisis agrupado de los datos obtenidos de estudios clínicos y de reportes espontáneos.

Con base en los datos agrupados de los estudios clínicos en los que se incluyó a 4724 pacientes que recibieron ácido fusídico crema o ácido fusídico ungüento, la frecuencia de efectos no deseados es del 2.3%.

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia durante el tratamiento son diferentes reacciones cutáneas como prurito, sarpullido, seguidas por varias condiciones en el sitio de aplicación tales como dolor e irritación, mismas que ocurrieron en menos del 1% de los pacientes.

Se tienen reportes de hipersensibilidad y angioedema.

Los efectos no deseados se enlistan por la Clasificación de Órganos y Sistemas de MedDRA (SOC) y los efectos individuales no deseados se enlistan empezando con los reportados con mayor frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden decreciente de severidad.

Muy frecuente $\geq 1/10$

Frecuente $\geq 1/100$ y $< 1/10$

Poco frecuente $\geq 1/1,000$ y $< 1/100$

Rara $\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$

Muy rara $< 1/10,000$

Trastornos del sistema inmune	
Raro ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$):	Hipersensibilidad
Trastornos oculares	
Raro ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$):	Conjuntivitis
Trastornos en piel y tejido subcutáneo	
Poco frecuente ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$):	Dermatitis (incluyendo dermatitis por contacto, eczema) Sarpullido* Prurito Eritema <i>* Se han reportado varios tipos de reacciones de sarpullido como eritematosa, pustular, vesicular,</i>
	<i>máculo-papular y papular. También ha ocurrido sarpullido generalizado.</i>
Raro ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$)	Angioedema Urticaria Ampolla
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	
Poco frecuente $\geq 1/1,000$ y $< 1/100$	Dolor en el sitio de aplicación (incluyendo sensación de ardor en la piel) Irritación en el sitio de aplicación.

Población Pediátrica

La frecuencia, el tipo y la severidad de las reacciones adversas en niños se espera que sean las mismas que en adultos.

Sobredosis

Es muy poco probable que suceda una sobredosis.

Condición de Venta:

Con fórmula facultativa

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica fueron incluidos en Norma Farmacológica 13.1.2.0.N10

3.1.13.2. ACIDO FUSIDICO y ACETATO DE HIDROCORTISONA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos Ácido Fusídico y Acetato de Hidrocortisona en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada 100 gramos de crema contienen 2g de ácido fusídico y 1 g de acetato de hidrocortisona

Forma farmacéutica:

Crema

Indicaciones:

Ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema se utiliza en el tratamiento de dermatopatías inflamatorias, en las cuales existe una infección bacteriana.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ácido fusídico/fusidato de sodio, acetato de hidrocortisona o a cualquiera de los excipientes.

Debido al contenido de corticosteroides, ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema está contraindicado en las siguientes condiciones:
Infecciones cutáneas primarias causadas por hongos, virus o bacterias, ya sea que no se han tratado o controlado con un tratamiento adecuado.

Manifestaciones cutáneas relacionadas con tuberculosis, ya sea sin tratar o no controladas por un tratamiento adecuado.

Dermatitis perioral y rosácea.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Debe evitarse el uso a largo plazo en terapia tópica continua con ácido fusídico/acetato de hidrocortisona.

Dependiendo del sitio de aplicación, siempre debe considerarse una posible absorción sistémica del acetato de hidrocortisona durante el tratamiento con ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema.

Debido al contenido de corticosteroide, ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema debe utilizarse con sumo cuidado en las zonas cercanas a los ojos. Evite el contacto de ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema con los ojos.

Puede ocurrir una supresión reversible del eje hipotálamo - pituitaria - adrenales (HPA por sus siglas en inglés: *“hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression”*) causada por la absorción sistémica de corticosteroides tópicos.

El ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema, deberá utilizarse con precaución en los niños, considerando que los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles que los adultos a la supresión del eje HPA inducido por corticosteroides tópicos, así como al síndrome de Cushing.

Se ha reportado la incidencia de resistencia bacteriana con el uso tópico de ácido fusídico. Al igual que todos los antibióticos, el uso prolongado o recurrente de ácido fusídico puede incrementar el riesgo para el desarrollo de resistencia a los antibióticos. El hecho de limitar la terapia con ácido fusídico con acetato de hidrocortisona por vía tópica, a no más de 14 días por cada ocasión, minimizará el riesgo de desarrollar resistencia.

Lo descrito en el párrafo anterior también puede prevenir el riesgo de que la acción inmunosupresora del corticosteroide pueda enmascarar cualquier síntoma potencial de infecciones causadas por bacterias resistentes al antibiótico.

Por causa del efecto inmunosupresor de los corticosteroides, ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema puede asociarse con el incremento en la susceptibilidad a infecciones, agravamiento de una infección existente y activación de infecciones latentes. Se recomienda que se cambie a una terapia sistémica en caso que la infección no pueda controlarse con el tratamiento tópico.

El ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema contiene butilhidroxianisol, alcohol cetílico y sorbato de potasio. Estos excipientes pueden causar reacciones locales en la piel (por ejemplo, dermatitis de contacto). El butilhidroxianisol, también puede causar irritación en los ojos y membranas mucosas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Ácido Fusídico:

No se anticipan efectos durante el embarazo, considerando que la exposición sistémica al ácido fusídico es despreciable.

Acetato de Hidrocortisona:

Una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas (más de 1000 resultados de embarazo) indican que no hay efectos de malformación ni toxicidad al feto/neonato por causa de los corticosteroides.

El ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema puede utilizarse durante el embarazo si es clínicamente necesario. Sin embargo, con base en un conocimiento general acerca de los corticosteroides, se debe tener precaución cuando se utilice ácido fusídico/acetato de hidrocortisona durante el embarazo.

Lactancia:

No se esperan efectos en recién nacidos/infantes ya que es insignificante la exposición sistémica al ácido fusídico/acetato de hidrocortisona aplicados tópicamente en un área limitada de la piel de la mujer.

Ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema puede utilizarse durante la lactancia, pero se recomienda evitar la aplicación de ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema en las mamas.

Fertilidad

No existen estudios clínicos con ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema con respecto a la fertilidad.

Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Maquinaria

Es nula o insignificante la influencia de ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

Dosificación y Grupo Etario:

Aplicar ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema sobre el área afectada de dos a tres veces al día, no deberá usarse por más de 1 semana.

Vía de administración:

Vía tópica.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción. Las interacciones con medicamentos administrados por vía sistémica se consideran mínimas.

Reacciones adversas:

La estimación de la frecuencia de reacciones adversas se basa en un análisis combinado de los datos resultantes de estudios clínicos y notificaciones espontáneas.

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia durante el tratamiento son las reacciones en el lugar de la aplicación, entre las cuales se incluye prurito, ardor e irritación.

Las reacciones adversas se listaron de conformidad con el sistema de órgano clase (SOC por sus siglas en inglés: “*system organ class*”) de MedDRA y las reacciones adversas individuales se listaron iniciando con la que se reporta con más frecuencia. Al interior de cada agrupamiento de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en un orden de seriedad decreciente.

Muy frecuente $\geq 1/10$

Frecuente $\geq 1/100$ y $< 1/10$

Poco frecuente $\geq 1/1,000$ y $< 1/100$

Rara $\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$

Muy rara $< 1/10,000$

Desórdenes en el sistema inmune	
Poco frecuente ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$)	Hipersensibilidad
Desórdenes en piel y tejido subcutáneo	
Poco frecuente ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$):	Dermatitis por contacto, Eczema (condición agravada) Rash
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	
Frecuente ($\geq 1/100$ y $< 1/10$)	Reacción en el sitio de aplicación (incluyendo prurito, ardor e irritación)

Los efectos sistémicos clasificados como indeseables causados por corticosteroides leves, como el acetato de hidrocortisona, incluyen supresión adrenal, especialmente durante una administración tópica prolongada.

También se puede presentar un incremento en la presión intraocular así como glaucoma después del uso tópico de corticosteroides cerca de los ojos, sobre todo con el uso prolongado en pacientes con predisposición a desarrollar glaucoma.

Dentro de la clasificación de efectos dermatológicos no deseados causados por corticosteroides leves como el acetato de hidrocortisona se incluye: Atrofia, dermatitis (incl. dermatitis de contacto, dermatitis acneiforme y dermatitis perioral), estrías en la piel, telangiectasias, rosácea, eritema, despigmentación, hipertrichosis e hiperhidrosis. También se puede presentar una equimosis con el uso prolongado de corticosteroides tópicos.

Los efectos clásicos de los corticosteroides se han reportados con poca frecuencia para ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema, según se describe en la tabla de frecuencias expuesta anteriormente.

Población Pediátrica

El perfil de seguridad observado es similar en niños y adultos.

Sobredosis

No se tiene disponible información sobre el ácido fusídico aplicado tópicamente, respecto de potenciales signos y síntomas debido a la administración de una sobredosis. El síndrome de Cushing y la insuficiencia adrenocortical, son condiciones que pueden desarrollarse después de la aplicación tópica de corticosteroides en grandes cantidades o durante periodos superiores a tres semanas.

Se considera poco probable que se presenten consecuencias sistémicas de una sobredosis de las sustancias activas después de una toma oral accidental. La cantidad de ácido fusídico en un tubo completo de ácido fusídico/acetato de hidrocortisona crema no excede la dosis diaria oral de un tratamiento sistémico. Una sobredosis oral única de corticosteroides es un problema clínico muy raro.

Condición de Venta:

Con fórmula facultativa

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica fueron incluidos en Norma Farmacológica 13.1.10.0.N20

3.1.13.3. METOTREXATO

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Metotrexato en las siguientes concentraciones y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada vial contiene Metotrexato 1 g.

Cada vial contiene Metotrexato 500 mg.

Cada vial contiene Metotrexato 250 mg.

Cada vial contiene Metotrexato 5 mg.

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, linfosarcoma y psoriasis. Artritis reumatoidea incluyendo Artritis Reumatoidea Juvenil (ARJ) de curso poli articular. Terapia inmunosupresora sola, o más comúnmente en combinación con otros agentes (usualmente corticoides) para inducción y mantenimiento de la remisión de enfermedad de Crohn en pacientes refractarios o intolerantes a las tiopurinas.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al metotrexato o a alguno de los excipientes de la formulación.
- Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
- Pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina con valores inferiores a 30 ml/min).
- Pacientes con hepatopatía alcohólica, hepatopatía crónica o en pacientes alcohólicos.
- En pacientes con psoriasis o Artritis Reumatoidea que tienen discrasias sanguíneas preexistentes tales como depresión de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa.
- En pacientes con psoriasis o Artritis Reumatoidea que tienen síndromes de inmunodeficiencia clínica o analíticamente evidentes.

- Cuando metotrexato se utiliza en elevadas dosis o para administraciones por vía intratecal está contraindicado el uso de formulaciones o disolventes que contengan algún conservante.

Advertencias y Precauciones:

Se debe informar claramente a los pacientes que el tratamiento para artritis reumatoidea y psoriasis se debe administrar una vez por semana y no todos los días. La administración incorrecta de metotrexato puede producir efectos adversos graves incluyendo los potencialmente letales. El personal sanitario y los pacientes deben ser instruidos claramente.

Los pacientes en tratamiento deben ser monitorizados apropiadamente, de forma que los signos de los posibles efectos tóxicos o reacciones adversas puedan detectarse y evaluarse sin retraso. Por tanto, metotrexato sólo debe administrarse por o bajo la supervisión de médicos que conozcan y tengan experiencia en el tratamiento con antimetabolitos. Debido a la posibilidad de reacciones tóxicas graves o incluso mortales, el médico debe informar perfectamente al paciente de los riesgos (incluyendo los signos y síntomas iniciales de toxicidad) y medidas de seguridad recomendadas. Deben ser informados de la necesidad de consultar inmediatamente con el médico si ocurren síntomas de intoxicación así como sobre la monitorización necesaria subsecuente de los síntomas de intoxicación.

Dosis superiores a 20 mg por semana se pueden asociar con un aumento importante de la toxicidad, especialmente supresión de la médula ósea.

Se debe evitar cualquier contacto de metotrexato con la piel y las mucosas. En caso de contaminación, las partes afectadas deben lavarse inmediatamente con abundante cantidad de agua.

Exploraciones durante el seguimiento y medidas de seguridad recomendadas:

Antes de comenzar o de reinstaurar el tratamiento tras un período de descanso: Hemograma completo con fórmula leucocitaria y plaquetas, enzimas hepáticas, bilirrubina, albúmina sérica, radiología de tórax y pruebas de función renal. Si estuviera indicado por la clínica, descartar tuberculosis y hepatitis.

Durante el tratamiento (una vez a la semana en las dos primeras semanas y después cada dos semanas durante el siguiente mes y como mínimo una vez al mes durante los seis primeros meses y después al menos cada tres meses): También debe considerarse aumentar la frecuencia de la monitorización cuando se aumente la dosis. Se deben examinar los signos de toxicidad iniciales en intervalos cortos de tiempo particularmente en pacientes de edad avanzada.

1. Exploración de la cavidad bucal y garganta para cambios de las mucosas.

2. Hemograma completo con fórmula leucocitaria y plaquetas: La supresión hematopoyética causada por metotrexato puede presentarse de forma súbita y con dosis aparentemente seguras. En el tratamiento de enfermedades neoplásicas, solamente debe prolongarse la administración de metotrexato si el beneficio potencial supera el riesgo de mielosupresión severa. En psoriasis y artritis reumatoide, en el caso de cualquier disminución significativa de leucocitos o plaquetas, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente e instaurarse un tratamiento de soporte adecuado. Se debe advertir a los pacientes que tienen que informar de todos los signos y síntomas indicativos de infección. En pacientes que reciban concomitantemente otros medicamentos hematotóxicos (por ejemplo, leflunomida), los hemogramas y el recuento de plaquetas deberán ser estrechamente monitorizados. Se deben llevar a cabo biopsias de la médula espinal durante el tratamiento prolongado con metotrexato.

3. Pruebas de función hepática: debe prestarse especial atención a la aparición de toxicidad hepática. Metotrexato puede provocar hepatitis aguda y hepatotoxicidad crónica (fibrosis hepática y cirrosis). El tratamiento no debe iniciarse o debe suspenderse si existe o aparece durante el tratamiento cualquier alteración de las pruebas de función hepática o de la biopsia hepática. Tales anomalías deberían volver a la normalidad en el plazo de dos semanas, después de las cuales el tratamiento podrá reinstaurarse a criterio del médico. Se ha descrito un aumento transitorio en los niveles de transaminasas de dos o tres veces el límite superior de lo normal con una frecuencia del 13-20%. Las anomalías persistentes en las enzimas hepáticas y/o el incremento en la albúmina sérica pueden ser un indicativo de hepatotoxicidad grave.

Los diagnósticos enzimáticos no permiten una predicción fiable del desarrollo de hepatotoxicidad morfológicamente detectable, por ejemplo,

incluso en caso de transaminasas normales, la fibrosis hepática solo se puede identificar histológicamente, o más raramente, puede aparecer hepatocirrosis.

En indicaciones reumatológicas no hay evidencias que respalden la realización de biopsias hepáticas para monitorizar la toxicidad hepática. La necesidad de hacer una biopsia hepática, antes y durante el tratamiento, a los pacientes con psoriasis es controvertida. Se precisan más estudios para establecer si las pruebas bioquímicas hepáticas seriadas o el propéptido del colágeno de tipo III son suficientes para detectar la hepatotoxicidad. Esta evaluación debería diferenciar entre pacientes sin factores de riesgo y pacientes con factores de riesgo, como por ejemplo, antecedentes de consumo excesivo de alcohol, elevación persistente de enzimas hepáticas, historia de enfermedad hepática, antecedentes familiares de enfermedad hepática hereditaria, diabetes mellitus, obesidad y contactos previos con medicamentos o agentes hepatotóxicos y tratamiento prolongado con metotrexato o con dosis acumuladas de 1,5 g o más.

Si el aumento de las enzimas hepáticas se mantiene, deberá considerarse una reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

Debido a su potencial efecto tóxico sobre el hígado, no se deben tomar otros medicamentos hepatotóxicos durante el tratamiento con metotrexato a menos que sea estrictamente necesario y se evitará o reducirá en gran medida el consumo de alcohol. Debe realizarse una monitorización más frecuente de las enzimas hepáticas en pacientes que tomen otros medicamentos hepatotóxicos concomitantemente (por ejemplo, leflunomida). Lo mismo ocurre con la administración simultánea de medicamentos hematotóxicos.

4. Pruebas de función renal y parcial de orina: Si aumenta la creatinina sérica, se debe reducir la dosis. Si los valores de creatinina sérica superan los 2 mg/dl, no se debe realizar el tratamiento con metotrexato. Cuando se administre metotrexato a altas dosis, él o sus metabolitos pueden precipitar en los túbulos renales. La utilización de metotrexato puede producir daño renal, que puede conducir a una insuficiencia renal aguda. Se recomienda vigilancia de la función renal, incluyendo una hidratación adecuada (3 litros/m²/24 horas de suero salino), alcalinización de la orina desde 12 horas antes hasta al menos 24 horas después de la infusión del fármaco, y valoración del metotrexato sérico y de la función renal. El tratamiento con

metotrexato en pacientes con la función renal disminuida (insuficiencia renal leve a moderada, con valores de aclaramiento renal de creatinina entre 30 y 50 ml/min) deberá realizarse con extrema precaución, evaluando la relación beneficio/riesgo del tratamiento, y a dosis reducidas porque la insuficiencia de la función renal disminuirá la eliminación de metotrexato. No se administrará metotrexato a pacientes con valores de aclaramiento renal de creatinina inferiores a 30 ml/min. Cuando la función renal pueda estar alterada (como en pacientes de edad avanzada), se requiere una monitorización más frecuente. Esto deberá tenerse en cuenta sobre todo cuando se administren concomitantemente medicamentos que afecten a la eliminación de metotrexato, que produzcan lesiones renales (por ejemplo, AINES) o que puedan producir potencialmente alteraciones hematopoyéticas. En presencia de factores de riesgo, como alteración de la función renal, no se recomienda la administración concomitante de antiinflamatorios no esteroideos. La deshidratación también puede intensificar la toxicidad de metotrexato. Nefritis ha sido reportada cuando se coadministra con anestesia con óxido nitroso en pacientes con artritis reumatoidea.

5. Sistema respiratorio: se debe preguntar al paciente sobre posibles disfunciones pulmonares y si es necesario, realizar una prueba de función pulmonar. Se puede producir neumonitis intersticial crónica o aguda, a menudo asociada a eosinofilia sanguínea, y se han comunicado casos de muerte. Los síntomas típicos son: disnea, tos (especialmente tos seca no productiva), dolor torácico y fiebre; los pacientes deberán controlarse en cada visita de seguimiento. Se debe informar a los pacientes sobre este riesgo de neumonitis y aconsejarles que contacten inmediatamente con su médico si presentan tos persistente o disnea. Se ha notificado con el uso de metotrexato, hemorragia alveolar pulmonar cuando se utiliza en indicaciones reumatológicas y relacionadas. Este acontecimiento, también, se puede asociar a vasculitis y otras comorbilidades. Se debe interrumpir el tratamiento con metotrexato en los pacientes con síntomas pulmonares y realizar una exploración exhaustiva (incluida la radiografía de tórax) para excluir infecciones y tumores. Si se sospecha una enfermedad pulmonar inducida por metotrexato, se debe iniciar tratamiento con corticosteroides y no se debe reinstaurar el tratamiento con metotrexato. Las enfermedades pulmonares inducidas por metotrexato como la neumonitis, pueden ocurrir en cualquier momento del tratamiento y no son siempre completamente reversibles y han sido notificadas para todas las dosis (incluso dosis bajas de 7,5 mg/semana).

Durante el tratamiento con metotrexato, se pueden producir infecciones oportunistas incluyendo neumonía por *Pneumocystis carinii* que puede llegar a ser mortal. Se debe tener precaución especial en pacientes con la función pulmonar alterada.

Será necesario actuar con especial cautela en presencia de infecciones crónicas inactivas (p. ej., herpes zoster, tuberculosis, hepatitis B o C) debido a su posible reactivación.

Metotrexato deberá utilizarse con extrema precaución cuando exista una infección activa, estando normalmente contraindicado en pacientes con síndromes de inmunodeficiencia patentes o demostrados en laboratorio.

6. Debido a su efecto sobre el sistema inmunitario, metotrexato puede alterar la respuesta a la vacunación y afectar al resultado de las pruebas inmunológicas. No se debe vacunar simultáneamente con microorganismos vivos.

7. En los pacientes tratados con dosis bajas de metotrexato pueden presentarse linfomas malignos, en cuyo caso habrá que suspender el tratamiento. Si el linfoma no muestra signos de regresión espontánea, es necesario instaurar un tratamiento citotóxico.

En pacientes con acumulación patológica de líquido en las cavidades del cuerpo (tercer espacio), como ascitis o derrames pleurales, se puede prolongar la semivida de eliminación del plasma de metotrexato. Los derrames pleurales y la ascitis deben drenarse antes de empezar el tratamiento con metotrexato.

Situaciones que produzcan deshidratación como emesis, diarrea o estomatitis, pueden aumentar la toxicidad de metotrexato debido al aumento de niveles del agente. En estos casos, el uso de metotrexato se debe interrumpir hasta que los síntomas cesen.

Es importante identificar a los pacientes que puedan tener elevados los niveles de metotrexato durante las 48 horas posteriores al tratamiento, ya que la toxicidad de metotrexato puede ser irreversible.

La diarrea y la estomatitis ulcerosa pueden ser efectos tóxicos y requieren la interrupción del tratamiento; de lo contrario, podría producirse una enteritis hemorrágica y la muerte por perforación intestinal. Se debe interrumpir el tratamiento, si se produce hematemesis, decoloración negra de las heces o sangre en las heces. Los preparados vitamínicos y demás productos que contengan ácido fólico, ácido folínico o sus derivados pueden reducir la eficacia de metotrexato. El metotrexato debe utilizarse con gran precaución ante la existencia de úlcera péptica o colitis ulcerosa.

En pacientes tratados en un régimen de dosis elevadas se ha observado la aparición de un síndrome neurológico agudo transitorio. Las manifestaciones de este síndrome neurológico pueden incluir anormalidades en el comportamiento, signos focales sensitivo-motores, incluyendo ceguera transitoria y reflejos anormales. La causa exacta se desconoce.

La toxicidad a nivel del sistema nervioso central que puede aparecer tras la administración intratecal de metotrexato puede clasificarse de la siguiente forma: aracnoiditis química aguda, manifestada por ejemplo con dolor de cabeza, dolor de espalda, rigidez en la nuca y fiebre; mielopatía sub-aguda caracterizada por paraparesia/paraplejía en la que pueden estar implicadas una o más raíces de los nervios motores; leucoencefalopatía crónica manifestada por confusión, irritabilidad, somnolencia, ataxia, demencia, convulsiones y coma. Esta toxicidad a nivel del sistema nervioso central puede ser progresiva o incluso letal. Existe evidencia de que la utilización combinada de radiación craneal y metotrexato intratecal incrementa la incidencia de leucoencefalopatía. La leucoencefalopatía crónica se ha registrado también en pacientes que recibían altas dosis repetidas de metotrexato con rescate de ácido folínico incluso sin irradiación craneal. También se han registrado casos de leucoencefalopatía en pacientes que recibieron metotrexato oral. Los signos de neurotoxicidad (irritación meníngea, paresia transitoria o permanente, encefalopatía) deberían ser monitorizados tras la administración intratecal de metotrexato.

La administración intratecal e intravenosa de metotrexato puede desencadenar en encefalitis aguda y encefalopatía aguda con un posible desenlace fatal.

Se han comunicado casos de pacientes con linfoma periventricular del SNC que desarrollaron hernia cerebral con la administración de metotrexato intratecal.

Se han notificado casos de reacciones adversas neurológicas severas que se extendieron desde dolor de cabeza a parálisis, coma y episodios similares a infartos, sobre todo en jóvenes y adolescentes que reciben metotrexato en combinación con citarabina.

Se han comunicado algunas reacciones dermatológicas graves y ocasionalmente mortales entre las que se incluyen la necrolisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme, de aparición tras días de la administración oral, intramuscular, intravenosa o intratecal de metotrexato.

Las dermatitis inducidas por radiaciones y quemaduras solares pueden reaparecer durante el tratamiento con metotrexato (la llamada "reacción de memoria"). La radiación ultravioleta y la administración simultánea de metotrexato pueden empeorar las lesiones psoriásicas.

Al igual que otros medicamentos citotóxicos, metotrexato puede inducir el llamado "síndrome de lisis tumoral" en pacientes con tumores de rápido crecimiento. Esta complicación puede prevenirse o aliviarse con el tratamiento y las medidas de soporte adecuadas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Metotrexato puede producir disminución de la fertilidad, oligospermia, alteración de la menstruación y amenorrea en humanos, tanto durante el tratamiento como después de un corto periodo tras la finalización del mismo. El intervalo óptimo entre la finalización del tratamiento para cualquier miembro de la pareja y el embarazo no se establecido con claridad. El intervalo recomendado en la literatura publicada varía entre 3 meses y 1 año. Los hombres deben informarse acerca de la posibilidad de la preservación del espermatozoides antes empezar el tratamiento, ya que el tratamiento con metotrexato puede producir desórdenes graves y posiblemente irreversibles en la espermatogénesis.

Embarazo

El metotrexato está contraindicado durante el embarazo. Se debe confirmar la ausencia de embarazo antes de la administración de metotrexato, debido a que causa embriotoxicidad, aborto y defectos fetales en humanos.

Lactancia

Como metotrexato pasa a la leche materna y puede causar toxicidad a los lactantes, el tratamiento está contraindicado durante el periodo de lactancia. La lactancia debe interrumpirse antes de comenzar el tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunos de los efectos adversos, tales como mareos y cansancio pueden afectar la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas. Se deberá advertir al paciente de que tenga precaución y espere a ver cómo le afecta el tratamiento antes de conducir vehículos y utilizar maquinaria.

Dosificación y Grupo Etario:

Metotrexato únicamente debe ser prescrito por médicos que estén familiarizados con las distintas características del medicamento y con su mecanismo de acción. Se debe remarcar al paciente que en el tratamiento para artritis reumatoidea y psoriasis, metotrexato se administra solamente una vez a la semana. Se recomienda especificar un día determinado de la semana.

El rescate con folinato cálcico es necesario cuando metotrexato se administra a dosis que exceden los 500 mg/m² de superficie corporal y tiene que considerarse la posibilidad con dosis de 100 mg - 500 mg/m² de superficie corporal.

Posología en pacientes con tumores de trofoblasto, coriocarcinoma y mola hidatidiforme:

15-30 mg/m²/día por vía intramuscular durante 5 días. Estos ciclos se pueden repetir de 3 a 5 veces, según sea necesario, con períodos de descanso entre los ciclos de una o más semanas, hasta que remita cualquier síntoma de toxicidad. El tratamiento se evalúa mediante análisis cuantitativo de la gonadotropina coriónica en orina de 24 horas que debe regresar a valores normales o menores de 50 UI/día, normalmente después del tercer o cuarto ciclo. La resolución completa de las lesiones medibles, se alcanza normalmente de 4 a 6 semanas después.

Posología en pacientes con leucemia linfocítica aguda:

- Terapia de inducción: 3.3 mg/m² intramuscular en combinación con otros agentes citostáticos una vez al día durante 4-6 semanas.

- **Terapia de mantenimiento:** 30 mg/m²/semana, dividido en 2 dosis intramuscular o 2.5 mg/kg intravenoso cada 14 días.
- **En niños:** Se han utilizado de forma secuencial dosis de hasta 8000 mg/m² por vía intravenosa (con administración posterior de folinato cálcico) para la consolidación de la remisión y tratamiento de mantenimiento. El tratamiento por vía oral con dosis de hasta 20 mg/m²/semana, se utiliza junto con administración intravenosa e intratecal como tratamiento de mantenimiento en la profilaxis del SNC.
- **En adultos:** Es habitual con metotrexato utilizar un tratamiento de mantenimiento con la combinación secuencial de POMP (Vincristina, Mercaptopurina, Prednisolona, Metotrexato) y la profilaxis del SNC por vía intratecal.

Posología en pacientes con Linfosarcoma:

Los linfomas pueden responder a la administración de dosis de metotrexato de 0,625-2,5 mg/kg de peso corporal al día como parte de la poliquimioterapia, y de 90-900 mg como perfusión intravenosa, seguida de la administración de folinato de calcio.

Posología en pacientes con artritis reumatoide:

Se recomienda administrar una dosis de prueba una semana antes de iniciar el tratamiento, con el fin de detectar si se producen reacciones adversas idiosincrásicas. La dosis inicial recomendada es de 7,5 mg de metotrexato una vez a la semana, administrados por vía intramuscular o intravenosa. Dependiendo de la actividad individual de la enfermedad y de la tolerancia del paciente, la dosis inicial puede aumentarse gradualmente a razón de 2,5 mg semanales. No se debe superar una dosis semanal de 25 mg. Sin embargo, dosis superiores a 20 mg por semana se pueden asociar con un aumento significativo de la toxicidad, especialmente supresión de la médula ósea. La respuesta al tratamiento puede esperarse al cabo de aproximadamente 4-8 semanas. Una vez alcanzado el resultado terapéutico deseado, la dosis deberá ser reducida progresivamente hasta alcanzar la dosis eficaz de mantenimiento más baja posible.

Posología en pacientes con formas graves de psoriasis vulgar y artritis psoriásica:

Se recomienda administrar una dosis de prueba una semana antes de iniciar el tratamiento, con el fin de detectar si se producen reacciones adversas idiosincrásicas. La dosis inicial recomendada es de 7,5 mg de metotrexato una vez a la semana, administrados por vía intramuscular o intravenosa. La

dosis se aumentará en caso necesario, pero no se deberá superar una dosis semanal de 30 mg de metotrexato. Por lo general, se puede esperar una respuesta al tratamiento al cabo de aproximadamente 2-6 semanas. Una vez alcanzado el resultado terapéutico deseado, se reducirá la dosis progresivamente hasta alcanzar la dosis eficaz de mantenimiento más baja posible.

Posología en niños y adolescentes con Artritis Reumatoidea Juvenil (ARJ) de curso poli articular:

La dosis recomendada es de 10-15 mg/m² de superficie corporal (SC) /semana. En los casos refractarios al tratamiento, la dosis semanal se puede incrementar hasta 20 mg/m² de superficie corporal /semana. Sin embargo, si se incrementa la dosis se debe aumentar la frecuencia de monitorización. Debido a que los datos de disponibles sobre la administración intravenosa en niños y adolescentes son limitados, la administración parenteral se limita a la inyección subcutánea e intramuscular. Los pacientes con artritis idiopática juvenil se derivarán siempre a una unidad reumatológica especializada en el tratamiento de niños y adolescentes. No se recomienda el uso en niños menores de 3 años debido a que los datos disponibles de eficacia y seguridad que existen para esta población son insuficientes.

Posología en pacientes con enfermedad de Crohn:

- **Tratamiento de inducción:**
 25 mg/semana administrados de forma intravenosa o intramuscular.
 La respuesta al tratamiento se puede esperar aproximadamente de 8 a 12 semanas después.
- **Tratamiento de mantenimiento:**
 15 mg/semana administrados de forma intravenosa o intramuscular.

No existe suficiente experiencia en la población pediátrica para recomendar metotrexato en el tratamiento de la enfermedad de Crohn en esta población.

Pacientes con insuficiencia renal:

Metotrexato debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia renal. La dosis debe ajustarse como se indica:

Aclaramiento de Creatinina (ml/min)	Porcentaje de la dosis que debe administrarse
> 50	100%
20-50	50%

< 20

No se debe utilizar metotrexato

Pacientes con insuficiencia hepática:

Metotrexato debe administrarse con mucha precaución, sólo si es necesario, a pacientes con enfermedades hepáticas importantes actuales o previas, especialmente si se deben al alcohol. La administración de metotrexato está contraindicada si los valores de bilirrubina son >5 mg/dl ($85,5$ μ mol/l).

Pacientes de edad avanzada:

En los pacientes de edad avanzada se debe considerar reducir la dosis debido a la disminución de las funciones hepática y renal, así como al descenso de las reservas de folato que se produce a medida que avanza la edad.

Uso en pacientes con distribución en un tercer espacio (derrames pleurales, ascitis):

En pacientes con distribución en un tercer espacio, la semivida de metotrexato puede aumentarse hasta 4 veces su duración normal, por lo que puede ser necesario reducir la dosis o, en algunos casos, suspender la administración de metotrexato.

Vía de Administración:

Intramuscular.

Intravenosa.

Intratecal.

Interacciones:

Ciprofloxacino: La eliminación de metotrexato es posiblemente reducida (aumento del riesgo de toxicidad).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): No deberán proporcionarse preparados de AINES antes o de forma concomitante con dosis altas de metotrexato. Con la administración concomitante de AINES y metotrexato en dosis altas se han descrito concentraciones séricas de metotrexato altas y prolongadas, que causaron fallecimientos por toxicidad hematológica y digestiva graves. Se ha descrito que los preparados de AINES y los salicilatos redujeron la secreción tubular de metotrexato en modelos

animales y pueden incrementar su toxicidad mediante el aumento de la concentración de metotrexato. Por tanto, el tratamiento concomitante con AINEs y dosis bajas de metotrexato deberá administrarse con cautela.

Leflunomida: El metotrexato combinado con leflunomida puede incrementar el riesgo de pancitopenia.

Probenecid: El probenecid reduce el transporte de los túbulos renales y deberá evitarse su uso junto con el metotrexato.

Penicilinas: Las penicilinas pueden reducir la eliminación por vía renal del metotrexato. Se ha observado toxicidad hematológica y digestiva en combinación con metotrexato en dosis altas y bajas.

Antibióticos orales: Los antibióticos orales como la tetraciclina, el cloranfenicol y los antibióticos no absorbibles de amplio espectro pueden reducir la absorción intestinal del metotrexato o interferir en la circulación enterohepática mediante la inhibición de la flora intestinal y, por tanto, la metabolización del metotrexato por parte de las bacterias. En casos aislados, se ha descrito un aumento de la mielosupresión con trimetoprim/sulfametoxazol en los pacientes tratados con metotrexato, probablemente debido a la reducción de la secreción tubular o a un efecto antifolato aditivo.

Productos antineoplásicos: Puede observarse un aumento en la toxicidad renal cuando se administran dosis altas de metotrexato en combinación con fármacos antineoplásicos potencialmente nefrotóxicos (por ejemplo, el cisplatino).

Radioterapia: El tratamiento con metotrexato y la radioterapia concomitantes pueden aumentar el riesgo de necrosis de los tejidos blandos y osteonecrosis.

Citarabina: El tratamiento concomitante con citarabina y metotrexato puede incrementar el riesgo de efectos secundarios neurológicos graves que van desde cefalea hasta parálisis, coma y episodios de tipo ictus.

Productos hepatotóxicos: No se ha estudiado el riesgo de aumento de la hepatotoxicidad con la administración concomitante de metotrexato con otros productos hepatotóxicos. Sin embargo, se ha descrito hepatotoxicidad

en esos casos. Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con fármacos con efecto hepatotóxico conocido (p. ej., leflunomida, azatioprina, sulfasalazina, retinoides) deberán someterse a un control estricto para la detección de signos de cualquier aumento de la hepatotoxicidad.

Alcohol: El uso de alcohol con metotrexato está contraindicado.

Teofilina: El metotrexato puede reducir la eliminación de la teofilina. Por tanto, la concentración de teofilina deberá controlarse durante el tratamiento concomitante con metotrexato.

Mercaptopurina: El metotrexato aumenta el contenido plasmático de mercaptopurina. Por tanto, la combinación de metotrexato y mercaptopurina puede precisar un ajuste de la dosis.

Fármacos con gran unión plasmática a las proteínas: El metotrexato se une parcialmente a la albúmina sérica. Otros fármacos de gran unión, como los salicilatos, la fenilbutazona, la fenitoína y las sulfonamidas pueden incrementar la toxicidad del metotrexato por desplazamiento.

Furosemida: La administración concomitante de furosemida y metotrexato puede dar lugar al aumento de la concentración de metotrexato debido a la inhibición competitiva de la secreción tubular.

Vitaminas: Los preparados vitamínicos con ácido fólico o sus derivados pueden provocar una reducción de la respuesta al metotrexato administrado por vía sistémica, aunque las afecciones en las que exista una deficiencia de ácido fólico pueden incrementar el riesgo de toxicidad por metotrexato.

Inhibidores de la bomba de protones: Los datos bibliográficos indican que la coadministración de inhibidores de la bomba de protones y metotrexato, especialmente a dosis altas, puede dar lugar a niveles plasmáticos elevados y prolongados de metotrexato y/o su metabolito, llevando posiblemente a toxicidad de metotrexato.

Amiodarona: La administración de amiodarona a pacientes que reciben metotrexato para la psoriasis ha inducido lesiones cutáneas ulceradas.

L-asparaginasa: Se ha informado que la administración de L-asparaginasa antagoniza el efecto del metotrexato.

Óxido nitroso: El efecto de la anestesia con óxido nitroso potencia el efecto del metotrexato en las vías metabólicas dependientes del folato, lo que resulta en un potencial aumento de estomatitis, mielosupresión y neurotoxicidad. Evite el uso concomitante de anestesia con óxido nitroso en pacientes que reciben metotrexato. Tenga precaución cuando administre metotrexato después de una historia reciente de administración de óxido nitroso.

Inmunización: Las vacunas pueden ser menos inmunogénicas cuando se administran durante el tratamiento con metotrexato. De forma general no se recomienda la inmunización con vacunas de virus vivos. Se han notificado casos de infecciones diseminadas en pacientes tratados con Metotrexato, tras haber sido vacunados contra la viruela.

Reacciones adversas

Metotrexato provoca más reacciones adversas con dosis altas y repetidas, por ejemplo en el tratamiento de enfermedades cancerosas.

Los más descritos son: estomatitis ulcerosa, leucopenia, náuseas y malestar abdominal. Otros efectos adversos descritos frecuentemente son malestar, cansancio no justificado, escalofríos y fiebre, mareos, y un descenso en la resistencia a las infecciones.

Las categorías de frecuencias se definen del modo siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e Infestaciones

Poco frecuentes: Infecciones oportunistas, incluyendo infecciones letales.

Raras: Sepsis

Muy raras: Infecciones incluída neumonía, neumonía por *Pneumocystis carinii*, nocardiosis, histoplasmosis, Criptococosis, Herpes zoster, hepatitis por Herpes simplex, H. simplex diseminado, sepsis mortales, infección por citomegalovirus, incluyendo neumonía citomegaloviral, reactivación de la infección por hepatitis B, empeoramiento de la infección por hepatitis C.

Neoplasias Benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)

Poco frecuentes: Linfoma, incluyendo linfoma reversible

Muy raras: Síndrome de lisis tumoral

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Frecuentes: Leucopenia

Poco frecuentes: Anemia, supresión de la hematopoyesis, trombocitopenia.

Muy raras: Anemia aplásica, linfadenopatía y alteraciones linfoproliferativas (incluyendo reversibles), pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis, eosinofilia.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacciones anafilactoides

Muy raras: Hipogammaglobulinemia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: Diabetes Mellitus

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Parestesia

Poco frecuentes: Convulsiones, encefalopatía/ leucoencefalopatía, cefaleas, hemiparesia

Raras: Somnolencia, paresia, deterioro del habla, incluyendo disartria, afasia, alteración del humor, disfunción cognoscitiva transitoria

Muy raras: Sensaciones craneales inusuales

Trastornos oculares

Raras: Visión borrosa, cambios visuales de etiología desconocida

Muy raras: Conjuntivitis, pérdida de visión /ceguera transitoria

Trastornos cardiacos y vasculares

Raras: Hipotensión, episodios tromboembólicos (incluyendo tromboflebitis, trombosis arterial, trombosis cerebral, trombosis venosa profunda, trombosis venosa de retina y embolia pulmonar)

Muy raras: Derrame pericárdico, pericarditis, vasculitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Neumonitis intersticial, incluyendo neumonitis mortales, derrame pleural

Raras: Faringitis, fibrosis respiratoria

Muy raras: Enfermedad obstructiva pulmonar crónica, alveolitis

No conocida: Hemorragia alveolar pulmonar (se ha notificado con metotrexato cuando se utiliza en indicaciones reumatológicas y relacionadas).

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Anorexia, diarrea, estomatitis, vómitos, incremento de las enzimas hepáticas, pancreatitis

Raras: Enteritis, sangrado y ulceración gastrointestinal, gingivitis, melena, hepatitis aguda, cirrosis y fibrosis crónicas, hepatotoxicidad

Muy raras: Hematemesis, disminución de la albúmina sérica, insuficiencia hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Alopecia, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)

Raras: Acné, equimosis, eritema multiforme, erupciones eritematosas nodulosas, erosión dolorosa de las placas psoriásicas, fotosensibilidad, cambios en la pigmentación de la piel, prurito, ulceración de la piel, urticaria

Muy raras: Forúnculos, telangiectasia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: Artralgia/mialgia, osteoporosis, fracturas por sobrecarga

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Nefropatía grave, insuficiencia renal

Raras: Disuria

Muy raras: Azoemia, cistitis, hematuria, proteinuria

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales

Poco frecuentes: Anormalidades fetales

Raras: Aborto

Muy raras: Muerte fetal

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras: Alteraciones menstruales

Muy raras: Alteraciones de la ovogénesis u espermatogénesis, impotencia, infertilidad, pérdida de la libido, oligospermia transitoria, secreciones vaginales

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy raras: Muerte súbita

Condición de Venta: Con formula facultativa.

3.1.14. MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

3.1.14.1 ALPROSTAPINT 20 mcg AMPOLLAS

Expediente : 19926427

Radicado : 2017018730/2017109893/20181063308

Fecha : 04/04/2018

Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición: Cada ampolla de 1 mL contiene 20 mcg de Alprostadil

Forma Farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Tratamiento de la arteriopatía oclusiva periférica en estadios III y IV de Fontaine, cuando no es posible un tratamiento alternativo o éste es ineficaz

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al alprostadil o a cualquiera de los excipientes del producto.
- Insuficiencia de la función cardíaca, tal como insuficiencia cardíaca de clase funcional III y IV según la clasificación del New York Heart Association (NYHA), arritmia hemodinámicamente relevante, enfermedad cardíaca coronaria controlada en forma inadecuada, estenosis y/o insuficiencia de la válvula mitral y/o aórtica, antecedente de infarto de miocardio en los últimos 6 meses.
- Edema pulmonar agudo o antecedente de edema pulmonar en pacientes con insuficiencia cardíaca.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave o enfermedad veno-oclusiva pulmonar.
- Infiltración pulmonar diseminada.
- Tendencia a las hemorragias, como en el caso de pacientes con úlcera duodenal y/o gástrica sangrante o erosiva aguda.

- Embarazo y lactancia.
- Antecedente de accidente cerebrovascular en los últimos 6 meses,
- Hipotensión severa.
- Pacientes con signos de insuficiencia hepática aguda (niveles elevados de transaminasas o gamma gt) o con historia previa conocida de insuficiencia hepática aguda.
- Contraindicación general a la terapia de infusión (como en el caso insuficiencia cardíaca congestiva, edema cerebral o pulmonar o hiperhidratación).
- Fase pre y post operatoria y durante la cirugía.
- Pacientes con abstinencia compulsiva de alcohol.
- Niños y adolescentes

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2018011613 del 20 de marzo de 2018 en donde se revoque el artículo segundo de dicha resolución, con el fin de que sea aprobada la actualización del prospecto e Inserto paciente Versión 03 Marzo de 2016.

CONCEPTO: Una vez revisados los documentos y los argumentos allegados por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la IPP y el inserto Versión 03 Marzo de 2016 para el producto de la referencia.

Adicionalmente, la Sala ratifica el concepto emitido en el Acta No. 11 de 2017 SEMPB, numeral 3.4.7., en el sentido de indicar que las Nuevas contraindicaciones son las que se encuentran a continuación:

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al Alprostadil o a cualquiera de los excipientes del producto.
- Insuficiencia de la función cardíaca, tal como insuficiencia cardíaca de clase funcional III y IV según la clasificación del New York Heart Association (NHA), arritmia hemodinámicamente relevante, enfermedad cardíaca coronaria controlada en forma inadecuada, estenosis y/o insuficiencia de la válvula mitral y/o aórtica, antecedente de infarto de miocardio en los últimos 6 meses.
- Edema pulmonar agudo o antecedente de edema pulmonar en pacientes con insuficiencia cardíaca.

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave o enfermedad veno-oclusiva pulmonar.
- Infiltración pulmonar diseminada.
- Tendencia a las hemorragias, como en el caso de pacientes con úlcera duodenal y/o gástrica sangrante o erosiva aguda.
- Embarazo y lactancia.
- Antecedente de accidente cerebrovascular en los últimos 6 meses,
- Hipotensión severa.
- Pacientes con signos de insuficiencia hepática aguda (niveles elevados de transaminasas o gamma GT) o con historia previa conocida de insuficiencia hepática aguda.
- Contraindicación general a la terapia de infusión (como en el caso insuficiencia cardíaca congestiva, edema cerebral o pulmonar o hiperhidratación).
- Fase pre y post operatoria y durante la cirugía.
- Pacientes con abstinencia compulsiva de alcohol.
- Niños y adolescentes

3.3. CONSULTAS

3.3.1. TRACURION 10 mg/ 5 mL

Expediente : 20117690
Radicado : 2016149580

El Grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora emitir concepto sobre la posología para el producto de referencia. Debido a que una vez revisada las actas no se encontró información aprobada al respecto.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la posología para el producto de referencia es la siguiente:

Recomendación de monitorización

Como ocurre con otros agentes bloqueantes neuromusculares, se recomienda vigilar la función neuromuscular del paciente durante el uso de cisatracurio, con el fin de individualizar los requerimientos de dosificación.

Uso en adultos a través de una inyección intravenosa en bolo

Intubación traqueal: La dosis de cisatracurio recomendada para intubación en adultos es de 0,15 mg/kg, administrados rápidamente durante un lapso de 5 a 10 segundos. Esta dosis proporciona condiciones óptimas o excelentes, para realizar la intubación traqueal 120 segundos después de la inyección.

Las dosis más elevadas acortan el tiempo inicial de bloqueo neuromuscular. La tabla 1 resume los promedios de los datos farmacodinámicos obtenidos al administrar cisatracurio, mediante inyección, a dosis de 0,1 a 0,4 mg/kg en pacientes adultos sanos, durante anestesia inducida con opiáceos (tiopentona/fentanilo/midazolam) o con propofol.

Tabla 1: Datos farmacodinámicos promedio después de la administración de

Dosis inicial de Cisatracurio inyectable (mg/kg)	Historial anestésico	Tiempo para inhibición del 90% T1*(minutos)	Tiempo para una máxima inhibición T1* (minutos)	Tiempo hasta el 25% de la recuperación espontánea de T1* (minutos)
0,1	Opiáceos	3,4	4,8	45
0,15	Propofol	2,6	3,5	55
0,2	Opiáceos	2,4	2,9	65
0,4	Opiáceos	1,5	1,9	91

distintas dosis de cisatracurio

*T₁ respuesta de contracción muscular única así como el primer componente de la respuesta Tren-de-cuatro del músculo abductor del pulgar tras estimulación eléctrica supramáxima del nervio cubital.

La anestesia inducida con enflurano o isoflurano puede extender, hasta en un 15%, la duración clínicamente eficaz de una dosis inicial de cisatracurio. **Mantenimiento:** Se puede extender el bloqueo neuromuscular administrar dosis de mantenimiento de cisatracurio. Una dosis de 0,03 mg/kg proporciona aproximadamente 20 minutos de bloqueo neuromuscular adicional, clínicamente eficaz, durante la anestesia inducida con opiáceos o propofol. Las dosis de mantenimiento posteriores no proporcionan prolongación progresiva del efecto.

Recuperación espontánea. Una vez inicia una recuperación espontánea del bloqueo neuromuscular, la velocidad de recuperación ya no depende de la dosis de cisatracurio que se haya administrado. Durante la anestesia inducida con opiáceos o propofol, las medianas de los tiempos para lograr una recuperación de 25 a 75%, y de 5 a 95%, son de aproximadamente 13 y 30 minutos, respectivamente.

Reversión: El bloqueo neuromuscular que se presenta después de administrar cisatracurio es fácilmente reversible con dosis estándar de agentes anticolinesterasa. Los tiempos promedio para lograr una recuperación del 25 al 75%, hasta una recuperación clínica completa (ratio $T_4:T_1 \geq 0,7$) son de aproximadamente, de 4 y 9 minutos, respectivamente, después de administrar un agente de reversión para obtener una recuperación promedio T_1 del 13%.

Uso en pacientes pediátricos (1 mes a 12 años de edad) a través de una inyección intravenosa en bolo

Intubación traqueal: Al igual que en los adultos, la dosis inicial de cisatracurio recomendada para intubación consiste en 0,15 mg/kg, administrados rápidamente durante un lapso de 5 a 10 segundos. Esta dosis permite que haya condiciones óptimas o excelentes, para realizar la intubación traqueal 120 segundos después de la inyección de cisatracurio. En las tablas 2, 3 y 4 se presentan los datos farmacodinámicos para esta dosis. Si se requiere que la duración clínica sea más corta, los datos farmacodinámicos sugieren que la administración de una dosis de 0,1 mg/kg puede producir condiciones de intubación similares a las observadas con la duración de 120 a 150 segundos.

Cisatracurio no ha sido estudiado para intubación de pacientes pediátricos de Clase ASA III-IV. Se dispone de un número limitado de datos relativos al uso de cisatracurio en niños con menos de 2 años de edad sometidos a cirugía mayor o prolongada.

En pacientes pediátricos de un mes a 12 años de edad, cisatracurio posee una duración clínicamente eficaz más corta, así como un perfil de

recuperación espontánea más rápido que los que se observan en adultos a condiciones similares de anestesia. En los intervalos de edad de 1 a 11 meses y de 1 a 12 años, se observaron pequeñas diferencias en el perfil farmacodinámico, mismas que se resumen en las tablas 2 y 3.

Tabla 2: Pacientes pediátricos de 1 a 11 meses de edad

Dosis inicial de cisatracurio inyectable (mg/kg)	Historial anestésico	Tiempo para una inhibición del 90% (minutos)	Tiempo para una máxima inhibición (minutos)	Tiempo para una recuperación espontánea de 25% T1 (minutos)
0,15	Halotano	1,4	2,0	52
0,15	Opiáceos	1,4	1,9	47

Tabla 3: Pacientes pediátricos de 1 a 12 años de edad

Dosis inicial de Cisatracurio inyectable (mg/kg)	Historial anestésico	Tiempo para una inhibición del 90% T1 (minutos)	Tiempo hasta supresión máxima (minutos)	Tiempo para una recuperación espontánea de 25 %T1 (minutos)
0,15	Halotano	2,3	3,0	43
0,15	Opiáceos	2,6	3,6	38

Cuando cisatracurio no es necesario para la intubación: se puede utilizar una dosis de menos de 0,15 mg/kg. En la tabla 4 se incluyen los datos farmacodinámicos correspondientes a las dosis de 0,08 y 0,1 mg/kg en pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 2 y 12 años:

Tabla 4: Niños con edades comprendidas entre 2 y 12 años

Dosis de Cisatracurio mg/kg (peso corporal)	Tipo de anestésico	Tiempo hasta el 90% de supresión (minutos)	Tiempo hasta supresión máxima (minutos)	Tiempo hasta el 25% de recuperación espontánea de T1 (minutos)
0,08	Halotano	1,7	2,5	31
0,1	Opiáceos	1,7	2,8	28

No se ha estudiado en pacientes pediátricos la administración de cisatracurio tras suxametonio.

Se puede esperar que el halotano aumente la duración clínicamente eficaz de cisatracurio hasta en un 20%. No hay información disponible en cuanto al

uso pediátrico de cisatracurio durante la inducción de anestesia con isoflurano o enflurano, pero también puede esperarse que estos agentes extiendan, hasta en un 20% la duración clínicamente eficaz de una dosis de cisatracurio.

Mantenimiento: el bloqueo neuromuscular puede prolongarse al administrar por inyección dosis de mantenimiento de cisatracurio. Una dosis de 0,02 mg/kg proporciona aproximadamente 9 minutos adicionales de bloqueo neuromuscular clínicamente eficaz, durante la inducción de anestesia con halotano. Las dosis de mantenimiento posteriores no proporcionan alguna prolongación progresiva del efecto.

Recuperación espontánea: Una vez que se inicia la recuperación del bloqueo neuromuscular, la velocidad de recuperación ya no depende de la dosis de cisatracurio que se haya administrado. Durante la anestesia inducida con opiáceos o halotano, las medianas de tiempo para lograr una recuperación de 25 a 75% y de 5 a 95% son, aproximadamente 11 y 28 minutos, respectivamente.

Reversión: El bloqueo neuromuscular que se presenta después de administrar cisatracurio es fácilmente reversible con dosis estándar de agentes anticolinesterasa. Los tiempos promedio para lograr una recuperación del 25 al 75%, hasta una recuperación clínica completa (ratio $T_4:T_1$ mayor o igual a 0,7), son de aproximadamente 2 y 5 minutos, respectivamente, después de administrar un agente de reversión para obtener una recuperación promedio T_1 del 13%.

Uso en adultos y niños (1 mes a 12 años de edad) a través de infusión intravenosa

Se puede lograr un mantenimiento del bloqueo neuromuscular mediante la infusión de cisatracurio. Se recomienda emplear una velocidad inicial de infusión de 3microgramos/kg/min (0,18 mg/kg/h) para restaurar una inhibición T_1 del 89 al 99%, después de la existencia de indicios de recuperación espontánea. Después de un periodo inicial de estabilización del bloqueo neuromuscular, una velocidad de 1 a 2 microgramos/kg/min

(0,06 a 0,12 mg/kg/h) debe ser adecuada para mantener el bloqueo, dentro de este intervalo en la mayoría de los pacientes.

Cuando cisatracurio se administra durante la inducción de anestesia con isoflurano o enflurano, es posible que se requiera reducir la velocidad de infusión hasta en un 40%.

La velocidad de infusión dependerá de la concentración de cisatracurio en la solución de infusión, así como del nivel de bloqueo neuromuscular deseado y del peso del paciente. La tabla 5 proporciona una guía para la administración de cisatracurio sin previa dilución.

Tabla 5: Velocidad de administración de una infusión de 2 mg/mL de cisatracurio.

Paciente (peso corporal) (kg)	Dosis (µg/kg/min)				Velocidad perfusión
	1,0	1,5	2,0	3,0	
20	0,6	0,9	1,2	1,8	mL/h
70	2,1	3,2	4,2	6,3	mL/h
100	3,0	4,5	6,0	9,0	mL/h

La administración de cisatracurio, a una velocidad de infusión continua y estable, no se asocia con algún aumento o disminución progresiva en el efecto del bloqueo neuromuscular.

Después de suspender la infusión de cisatracurio, se observa una recuperación espontánea del bloqueo neuromuscular a una velocidad comparable con la que tiene lugar después de administrar un solo bolo.

Posología en neonatos (con menos de 1 mes de edad)

No se recomienda la utilización de cisatracurio en recién nacidos ya que no se ha estudiado en este grupo de pacientes.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere hacer cambios en la dosificación de los pacientes de edad avanzada. En estos pacientes, cisatracurio tiene un perfil farmacodinámico similar al observado en pacientes jóvenes adultos, pero al igual que otros agentes bloqueadores neuromusculares, podría tener una reacción inicial ligeramente más lenta.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere hacer cambios en la dosificación de los pacientes con insuficiencia renal. En estos pacientes, cisatracurio tiene un perfil farmacodinámico similar al observado en los pacientes con una función renal normal, pero podría tener una reacción inicial ligeramente más lenta.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario hacer cambios en la dosificación de los pacientes con hepatopatías en etapa terminal. En estos pacientes, cisatracurio tiene un perfil farmacodinámico similar al observado en los pacientes con una función hepática normal, pero podría tener una reacción inicial ligeramente más rápida.

Pacientes con enfermedad cardiovascular: Cistracurio ha sido empleado eficazmente para proporcionar un bloqueo neuromuscular en los pacientes sometidos a cirugías cardíacas. Cuando se administra a pacientes con cardiopatías serias, a través de una rápida inyección en bolo (durante más de 5 a 10 segundos), cisatracurio no se asocia con efectos cardiovasculares clínicamente significativos en ninguna de las dosis estudiadas (hasta 0,4 mg/kg (8xDE₉₅) e incluyéndola). No obstante se dispone de datos limitados con dosis superiores a 0,3 mg/kg en este grupo de pacientes. Cisatracurio no se ha estudiado en niños sometidos a cirugía cardíaca.

Posología en pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)

Cisatracurio puede ser administrarse mediante una dosis en bolo y/o infusión a pacientes adultos que se encuentran en la UCI.

Se recomienda una velocidad inicial de infusión de cisatracurio de 3 microgramo/kg/min (0,18 mg/kg/h) para aquellos pacientes adultos que se

encuentran en la UCI. Es posible que haya una amplia variación en los requerimientos de dosificación de cada paciente, los cuales podrían aumentar o disminuir con el tiempo. En los estudios clínicos, la velocidad promedio de infusión fue de 3 microgramos/kg/min [intervalo 0,5 a 10,2 µg/kg (peso corporal)/min (0,03 a 0,6 mg/kg/h)]. La tabla 6 provee guía para la administración de cisatracurio no diluido.

La mediana del tiempo para lograr una recuperación espontánea total después de una infusión de cisatracurio a largo plazo (hasta 6 días), en pacientes en UCI, fue de aproximadamente 50 minutos.

Tabla 6: Velocidad de administración de una infusión de 5 mg/ml de cisatracurio en inyección.

Peso del paciente (kg)	DOSIS (microgramos/kg/min)				Velocidad perfusión
	1,0	1,5	2,0	3,0	
70	0,8	1,2	1,7	2,5	mL/h
100	1,2	1,8	2,4	3,6	mL/h

El perfil de recuperación tras perfusiones de cisatracurio a pacientes de UCI es independiente de la duración de la infusión.

3.3.2. CLINDAMICINA 600 mg /4 mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 19960587

Radicado : 2017175977

Composición: Cada 4mL contiene 600mg de Clindamicina

Forma farmacéutica: solución inyectable

Indicaciones: infecciones causadas por gérmenes sensibles a la Clindamicina

Contraindicaciones: hipersensibilidad a la Clindamicina, recién nacidos, embarazo. Adminístrese con precaución en pacientes con disfunción hepática o renal. Puede producir colitis pseudomembranosa a veces fatal. Contiene alcohol bencílico, por

lo que no debe usarse en lactantes y/ o niños prematuros. Contiene metabisulfito de sodio que puede causar reacciones de hipersensibilidad especialmente en asmáticos

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de la Comisión Revisora conceptuar acerca del alcance No. 2017175977, en donde allegan respuesta al concepto realizado por la comisión revisora en Acta No. 13 del 2017, numeral 3.13.5.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presentó respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 13 de 2017 Segunda Parte SEMPB, numeral 3.13.5., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el inserto Versión 1.0, para el producto de la referencia

3.3.3. ZOPLICONA TABLETAS RECUBIERTAS 7.5MH

Radicado : 20183002507

Fecha : 20/03/2018

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora denuncia hecha con respecto a la condición de venta del producto de la referencia.

Por lo tanto solicita que se adelante la evaluación actualizada de las contraindicaciones y advertencias y/o recomendaciones de uso que deban adicionarse para el activo mencionado y del producto de la referencia, en aras de prevenir posibles problemas de salud como el relacionado por el denunciante.

Adicionalmente, revisar si es pertinente emitir una alerta sanitaria.

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.

3.4. ACLARACIONES

3.4.1 BLEOMICINA

Radicado : 20181108128
Fecha : 31/05/2018

Composición: cada vial liofilizado contiene 15 UI de Bleomicina Sulfato equivalente a Bleomicina polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Forma farmacéutica: polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

El Grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora de la DMPB solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre las unidades de concentración, ya que en la USP 41 se menciona que cada mg de Bleomicina contiene 1,5 U y en la EP se menciona que cada mg de Bleomicina contiene 1500UI.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que la concentración de Bleomicina debe expresarse en Unidades por mg de conformidad con lo establecido por la USP. Por lo tanto la inclusión en la Norma Farmacológica 6.0.0.0.N10 debe quedar de la siguiente manera:

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
L01DC011	BLEOMICINA SULFATO EQUIVALENTE A BLEOMICINA	POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE	15 U/Vial*

***15 U=15000 UI equivalencia válida para bleomicina**

**3.4.2 DIANTAL 400
DIANTAL 600
DIANTAL 800**

Expedientes : 39681, 39679, 50759

Radicado : 20181114908

Fecha : 08/06/2018

Interesado : Scandinamia Pharma

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 400mg de Ibuprofeno Lisinato

Cada tableta recubierta contiene 600mg de Ibuprofeno Lisinato

Cada tableta recubierta contiene 800mg de Ibuprofeno Lisinato

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Antiinflamatorio no esteroide

Contraindicaciones:

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en las Actas 19 de 2016 numeral 3.6.1; Acta 21 de 2016 Segunda parte numeral 3.6.1 y Acta 4 de 2017 numeral 3.12.1 en el sentido de:

- 1) Aclarar si los conceptos emitidos en las citadas actas son igualmente aplicables para ibuprofeno Lisinato.
- 2) Aclarar si las precauciones y advertencias requeridas para el ibuprofeno Lisinato son las conceptuadas en las actas referenciadas.
- 3) Indicar cuales deben ser las precauciones y advertencias para los productos de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el concepto emitido mediante Acta No. 04 de 2017 SEMPB, numeral 3.12.1., aplica para todos los productos que contengan como principio activo ibuprofeno independientemente de la sal o éster.

3.4.3 FINIGAX PLUS CON ANIS

Expediente : 19911620
Radicado : 2016145596
Fecha : 14/10/2016
Interesado : LafrancoI

Composición:

Cada tableta masticable contiene 125 mg de Simeticona y 20 mg de Aceite Esencial de Anís

Forma farmacéutica: Tableta masticables

Indicaciones:

El Grupo de Registro Sanitario de Medicamentos de la DMPB solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la inclusión dentro de la norma farmacológica al producto Finigax

Plus con anís, que contiene una asociación de Simeticona 125 mg con Aceite Esencial de Anís 20 mg, en la forma farmacéutica de Tabletas Masticables. El producto se ha comercializado bajo el Registro Sanitario INVIMA 2011M- 0000429 R1 y con la norma farmacológica 8.1.6.0.N10.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que el producto se encuentra en la norma farmacológica 8.1.6.0.N10, con la siguiente composición y forma farmacéutica:

Composición:

Cada tableta masticable contiene 125 mg de Simeticona y 20 mg de Aceite Esencial de Anís

Forma farmacéutica: Tableta masticables

3.4.4 CAFIDOL ® TABLETAS

Expediente : 20025275
Radicado : 2016124408
Fecha : 06/09/2016
Interesado : Biochem Farmaceutica de Colombia S.A
Fabricante : Biochem Farmaceutica de Colombia S.A

Composición: Cada tableta contiene 357.78 mg de Acetaminofen granulos dc 90% equivalente a 322 mg de Acetaminofen; Ácido Acetilsalicílico 428 mg; Cafeína Anhidra 25 mg.

Forma Farmacéutica : Tableta

Indicaciones: Analgésico, Antipirético.

Contraindicaciones y Advertencias: Hipersensibilidad a cada uno de sus componentes activos, insuficiencia renal o hepática, úlcera gástrica y enfermedad ácido péptica. no administrar concomitantemente con anticonvulsivantes

El Grupo de Registro Sanitario de la DMPB solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la inclusión en Norma Farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que el producto se encuentra en la norma farmacológica 19.4.0.0.N40, con la siguiente composición y forma farmacéutica:

Composición: Cada tableta contiene 357.78 mg de acetaminofén granulos dc 90% equivalente a 322 mg de acetaminofén, ácido acetilsalicílico 428 mg, cafeína anhidra 25 mg.

Forma Farmacéutica: Tableta

3.4.5. MESIGYNA

Expediente : 51922
Radicado : 20181123580
Fecha : 20/06/2018

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No 09 de 2017, numeral 3.13.1 para el producto de la referencia ya que la indicación declarada por el INVIMA incluye la vía de administración (parenteral) y la frecuencia de administración (mensual), circunstancia esta, que no debe hacer parte de la indicación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 09 de 2017 Segunda Parte SEMPB, numeral 3.13.1., en el sentido de indicar que las indicaciones son las siguientes para el producto de la referencia y no como se encuentran en el Acta mencionada:

Indicaciones: Anticonceptivo hormonal.

Así mismo, la Sala ratifica la aprobación del inserto y la información para prescribir versión 12 del 8 de Marzo de 2016.

3.4.6. DERMICOX

Expediente : 20028320
Radicado : 2016110893

El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la Norma Farmacológica para el producto DERMICOX Composición: Cada 100 mL de la solución tópica contiene 3.0g de Ácido Salicílico y 6.0g de Ácido Benzoico, ya que en el Acta No. 16 de 2017 SEMPB numeral 3.16.1., mediante la cual se realizó la unificación de ÁCIDO SALICÍLICO MÁS ÁCIDO BENZOICO No se encuentra incluida.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 16 de 2017 SEMPB, numeral 3.16.1., en el sentido de indicar que el medicamento de la referencia se encuentra incluido en la norma farmacológica 13.1.3.0.N30.

3.4.7. BUPITROY HEAVY 5 mg/mL

Expediente : 20061772
Radicado : 20181129350

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclaración de la vía de administración del medicamento Bupivacaina + Dextrosa, que figura como epidural en el Acta No. 38 de 2013 SEMPB, numeral 3.13.30.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora corrige el concepto emitido en el Acta No. 38 de 2013 SEMPB, numeral 3.13.30., en el sentido de indicar que la vía de administración es Espinal o Raquídea y no como se menciona en el Acta de la referencia.

Siendo las 16:00 del día 16 de Julio 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

JAVIER HUMBERTO GUZMÁN CRUZ
Director General del Invima