

COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 14 DE 2018
SESIÓN ORDINARIA
21 Y 22 DE MAYO 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
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología
 - 3.1.10 Modificación de vía de administración
 - 3.1.13 Unificaciones
 - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
 - 3.4 ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 10 de 2018 SEM

Acta No. 12 de 2018 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3 PRODUCTO NUEVO

3.1.3.1. DUTAZ

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

Composición: Cada cápsula blanda contiene 0.5mg de Dutasteride

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

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

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza el trámite de la referencia por cuanto se encuentra a la espera de la respuesta al numeral 3.3.1 de la presente Acta.

3.1.4. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1 EPAX PRENATAL

Expediente : 20141287
Radicado : 20181034994
Fecha : 23/02/2018
Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada cápsula blanda de gelatina contiene:

- Ácido Docosahexáenoico (DHA) 200 mg
- Vitamina D 400 UI
- Ácido Ascórbico (Ascorbato de sodio) 70 mg
- Hierro 30 mg
- Ácido Fólico 600 mg
- Citrato de Calcio equivalente a 125 mg de calcio elemental

Forma farmacéutica: cápsula blanda de gelatina

Indicaciones: Complemento multivitamínico prenatal

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

Precauciones y advertencias: Hipersensibilidad conocida a los componentes o derivados de productos marinos

Reacciones adversas: El DHA no se asocia con efectos adversos en niños o adultos. La hipervitaminosis D puede llevar a hipercalcemia e hipercalciuria

Interacciones:

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: 1 cápsula al día tomada con el almuerzo

Condición de venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar con estudios clínicos la real utilidad y seguridad de las concentraciones de los componentes del producto para los usos propuestos, debido a que los estudios clínicos presentados corresponden a los principios activos por separado lo cual no permite evaluar la utilidad del preparado.

Adicionalmente, la Sala no encuentra suficiente justificación para el uso propuesto, puesto que debe existir una indicación específica en los déficits de vitaminas que contiene el producto y deben allegar los estudios que demuestren la eficacia y seguridad de la actual composición en la población que proponen.

3.1.4.2 DUKARB® TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20142101
Radicado : 20181047865 / 20181052075
Fecha : 13/03/2018
Interesado : Stendhal Colombia S.A.S

Composición:

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

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

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

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

Contraindicaciones:

- Pacientes hipersensibles a los ingredientes activos de este medicamento y derivados de dihidropiridina.
- 2. Mujeres embarazadas o madres lactantes
- Pacientes en diálisis (no hay experiencia de uso).
- Pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave.
- Pacientes con obstrucción biliar.
- Pacientes con diabetes o insuficiencia renal de moderada a grave (GFR <60 mL/min/1.73 m²) que estén tomando inhibidores de la renina (aliskireno)
- Pacientes con nefropatía diabética que toman inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA)
- Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
- Pacientes con estenosis aórtica severa.
- Pacientes en choque.

Precauciones y advertencias:

Precauciones

Hipotensión y desequilibrio hidroelectrolítico. Se puede presentar hipotensión sintomática en pacientes con disminución del volumen y/o sal (por ejemplo, altas dosis de diuréticos, dieta restringida de sal, diarrea y vómito), particularmente después de iniciar el tratamiento o aumentar la dosis. Estos síntomas, particularmente la disminución del volumen y/o sal, deben corregirse antes de que se inicie el tratamiento o los pacientes deben comenzar con una dosis más baja seguida de un aumento gradual de la dosis ya que los pacientes son monitoreados de cerca. Si se presenta hipotensión sintomática, coloque a los pacientes en

posición horizontal e inicie la terapia de líquido intravenoso cuando sea necesario. La administración de Dukarb® puede reanudarse luego de que se establezca la presión arterial.

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

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

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

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

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

Reducción excesiva de la presión arterial. Al igual que otros agentes hipotensores, la reducción excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica

o enfermedad cerebrovascular isquémica puede empeorar las enfermedades subyacentes. Se debe tener precaución en estos pacientes.

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

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

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

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

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

Advertencias

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

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

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

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

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

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

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

Hipotensión severa.

Edad avanzada.

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

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

Reacciones adversas:

Reacciones adversas relacionadas a fimasartán /amlodipino

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

Reacciones adversas relacionadas a fimasartán/amlodipino¹

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

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

Reacciones adversas relacionadas a fimasartán

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

reacciones adversas (es decir, los eventos adversos que se consideran definitivamente relacionados, probablemente relacionados o posiblemente relacionados con fimasartán) informados en los estudios clínicos de fimasartán se resumen a continuación.

Reacciones adversas con Fimasartán

Sistema de clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia ¹	Sintomas
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea , mareo
	Poco frecuente	Síncope, sedación, migraña
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Dispepsia, vómito, náusea, dolor abdominal superior
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Poco frecuente	Astenia, sensación de cuerpo extraño
Investigaciones	Poco frecuente	Aumento de la enzima hepática (aumento de ALT, aumento de AST), disminución de la cuenta de plaquetas, aumento de CPK en sangre
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Poco frecuente	Tos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuente	Espasmos musculares, rigidez musculoesquelética
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Prurito, urticaria localizada
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Sofoco, rubefacción
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Poco frecuente	Disfunción eréctil

- 1) La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente manera:
Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10000$), desconocido (no se puede calcular usando la información disponible).

Eventos adversos relacionados con amlodipino

Eventos adversos en estudios clínicos

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

Trastornos vasculares: rubefacción.

Trastornos generales: fatiga, edema.

Trastornos cardiovasculares: palpitaciones.

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

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, náusea.

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

Eventos adversos en la experiencia postcomercialización

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

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

Trastornos vasculares: hipotensión, vasculitis.

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

Trastornos reproductivos: disfunción sexual (masculina), ginecomastia.

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hiperglucemia.

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

Trastornos hematopoyéticos: leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos psiquiátricos: insomnio, cambios de humor.

Trastornos respiratorios: tos, disnea, rinitis.

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

Trastornos sensoriales: acúfenos, visión anormal.

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

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

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

Además, se observaron los siguientes eventos adversos:

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

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

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

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

Interacciones:

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

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

7.1 Fimasartán

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

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

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

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

avanzada. Se requiere una hidratación adecuada en este caso, y la función renal debe controlarse de cerca.

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

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

Efectos de otros fármacos sobre el fimasartán

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

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

Efectos de fimasartán sobre otros fármacos

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

Atorvastatina. El AUC de la atorvastatina y su metabolito activo no se vieron afectados por fimasartán coadministrado. Las concentraciones plasmáticas

máximas (C_{máx}) de la atorvastatina y su metabolito activo aumentaron en 1.9 veces y 2.5 veces, respectivamente.

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

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

Amlodipino

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

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

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

Los efectos de otros fármacos sobre amlodipino

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

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

Sildenafil. Una dosis única de 100 mg de sildenafil en pacientes con hipertensión esencial no tuvo ningún efecto sobre los parámetros farmacocinéticos del amlodipino. Cuando se usaron amlodipino y sildenafil en combinación, cada

agente ejerció de forma independiente su propio efecto reductor de la presión arterial.

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

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

Los efectos del amlodipino sobre otros fármacos

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

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

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

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

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

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

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos

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

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

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

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

Uso geriátrico

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Uso pediátrico

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181047865
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181047865

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos adicionales con mayor casuística y mayor tiempo de seguimiento.

Adicionalmente, la Sala considera que en la información para prescribir y toda información que contenga el siguiente texto debe quedar así:

Medicamentos que pueden aumentar los niveles de potasio, como diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutivos de la sal que contienen potasio y medicamentos que pueden aumentar el potasio sérico (por ejemplo, heparina).

3.1.4.3 BENCIDAMINA + GLUCONATO DE CLORHEXIDINA + TIMOL

Expediente : 20143211

Radicado : 20181051033
Fecha : 16/03/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

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

Forma farmacéutica: Solución Bucal (Enjuague)

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

- Consultar de inmediato con un profesional de la salud en caso de presentar alguno de los siguientes: ronchas, sarpullido severo, silbido, dificultad para respirar; sudor frío, sensación de desvanecimiento, hinchazón de la cara, labios, lengua, o garganta.
- No le dé este medicamento a un niño o joven sin el consentimiento de un profesional de la salud. Este medicamento puede causar irritación severa o quemaduras químicas en niños pequeños. En caso de que un niño consuma este producto, contactar urgentemente con el servicio de urgencias.
- No está aprobada para usarse en cualquier persona menor de 18 años de edad.
- No se han llevado a cabo adecuados estudios clínicos sobre los efectos de este producto en mujeres embarazadas ni lactantes.

- Una sobredosis con este componente puede ocurrir solamente si se traga la medicina. Los síntomas de una sobredosis pueden incluir náuseas, dolor de estómago, o apariencia de estar bajo efectos del alcohol.
- Este producto puede manchar los dientes, dentaduras, las prótesis dentales, la lengua, o el interior de la boca. Consultar con un dentista los métodos adecuados para eliminar las manchas. Las manchas pueden ser más difíciles de quitar en los dientes falsos que tienen daño sobre la superficie.
- Evitar comer, beber, o cepillarse los dientes justo después de usar este enjuague bucal.
- No se debe usar ningún otro enjuague bucal a menos que esto haya sido indicado por un médico.

Reacciones adversas:

Efectos secundarios comunes pueden incluir:

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

Se clasifican como eventos adversos graves

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

Interacciones:

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

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

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

Grupo Etario:

Hombres y mujeres mayores de 18 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Historial comercial:

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

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos controlados de la asociación propuesta que evidencie la utilidad en cada uno de los usos propuestos con respecto a los principios activos por separado para el producto de la referencia.

3.1.4.4 LIDOCAÍNA CLORHIDRATO equivalente a LIDOCAINA 2% + ÓXIDO DE ZINC 2,5% + ÁCIDO FUSÍDICO 2%

Expediente : 20142315
Radicado : 20181051057
Fecha : 16/03/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada 100 gramos de crema contienen Lidocaína Clorhidrato equivalente a Lidocaína 2% + Óxido de Zinc 2.5% + Ácido Fusídico 2%.

Forma farmacéutica: Crema Tópica

Indicaciones: Antiinflamatorio y estimulante de la re-epitelización y cicatrización de uso externo que provee adecuado control del dolor y prevención o tratamiento de infecciones durante el periodo de cicatrización.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alguno de los componentes de la preparación.

Precauciones y advertencias:

- La combinación tópica de Lidocaína Clorhidrato 2% + Óxido de Zinc 2,5% + Ácido Fusídico 2%, tiene efecto antiinflamatorio y cicatrizante locales, con mínimas tasas de absorción sistémica, por lo cual no se prevén efectos generalizados.
- Embarazo: No existen estudios en humanos del uso tópico de la combinación de Lidocaína Clorhidrato 2% + Óxido de Zinc 2,5% + Ácido Fusídico 2% durante el embarazo. No se ha demostrado un efecto teratogénico establecido cuando se han aplicado por vía tópica en humanos, ya sea como principios activos separados o en combinación con otros agentes. Se recomienda que el uso durante este periodo sea dependiente del estricto criterio médico y del balance beneficio-riesgo para el feto. En caso de que la mujer quede en embarazo durante

el tiempo de manejo se debe suspender inmediatamente el tratamiento hasta que se dé la valoración médica.

- **Lactancia:** No existen estudios que determinen con fiabilidad la transferencia de los principios activos de la combinación en crema de Lidocaína Clorhidrato 2% + Óxido de Zinc 2,5% + Ácido Fusídico 2% en la leche materna de los seres humanos después de su aplicación tópica. Se recomienda que su uso durante este periodo de tiempo sea dependiente del estricto criterio médico y del balance beneficio-riesgo para el bebé.
- **Uso en niños:** Con ninguno de los tres principios activos de la combinación de Lidocaína Clorhidrato 2% + Óxido de Zinc 2,5% + Ácido Fusídico 2% se ha demostrado un efecto deletéreo de la salud del infante cuando se han aplicado por vía tópica en humanos; sin embargo, se recomienda que su administración sea dependiente del estricto criterio médico y del balance beneficio-riesgo. No se recomienda la aplicación del producto en menores de 1 año de edad.
- La combinación de crema de Lidocaína Clorhidrato 2% + Óxido de Zinc 2,5% + Ácido Fusídico 2% no tiene otras contraindicaciones reportadas, más allá de la hipersensibilidad conocida o sospechada a los componentes del producto. Si ocurre alguna reacción alérgica durante el tiempo de tratamiento con la combinación se debe suspender su uso y comunicar inmediatamente con un médico.
- Los principios activos contenidos en la combinación tópica de Lidocaína Clorhidrato 2% + Óxido de Zinc 2,5% + Ácido Fusídico 2% no tienen interacciones conocidas con otros medicamentos de acción sistémica. Se recomienda que el médico tratante conozca plenamente todos los tratamientos administrados anteriormente y aquellos concomitantes a la terapia.
- Para la aplicación de la combinación en cualquier lesión dermatológica profunda con drenaje quirúrgico, se deberá realizar con la mayor asepsia posible. En caso de ser utilizado en lesiones faciales, se debe evitar que el medicamento entre en contacto con los ojos ya que puede causar irritación ocular.

Reacciones adversas:

- Las reacciones adversas más frecuentemente informadas durante los ensayos clínicos con Lidocaína Clorhidrato 2%, Óxido de Zinc 2,5% o Ácido Fusídico 2% están limitadas a la piel, y han sido reacciones locales en el sitio de tratamiento.

- Con el uso de Lidocaína tópica sobre la piel intacta se puede presentar palidez, enrojecimiento, alteraciones sensoriales, edema, prurito y rash cutáneo.
- También se pueden presentar reacciones alérgicas y de tipo anafiláctico asociadas con Lidocaína, caracterizadas por la presencia de urticaria, angioedema, broncoespasmos y shock. Si estas reacciones aparecen, se deben manejar de forma convencional.
- No se han reportado reacciones adversas con el uso de Óxido de Zinc tópico.
- En menos del 1% de los casos se presenta prurito, irritación y eritema local con la aplicación de Ácido Fusídico.

Interacciones:

- Lidocaína debe ser utilizada con precaución en pacientes en tratamiento con antiarrítmicos (como puede ser la tocainida y mexiletina), en virtud de que los efectos tóxicos son aditivos y potencialmente sinérgicos.
- A la fecha no se han reportado interacciones medicamentosas con la aplicación tópica de Óxido de Zinc.
- Aunque no se conoce bien la ruta metabólica del Ácido Fusídico, se cree que los fármacos que interfieren con la CYP3A4 del citocromo P-450, deben evitarse durante la terapia. Al ser administrado simultáneamente con saquinavir, ritonavir y estavudina, se ha detectado un aumento de sus concentraciones plasmáticas.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

Vía de administración tópica. Aplicar sobre la herida limpia, retirando el exceso de producto previamente aplicado, formando una capa delgada sobre el área lesionada, 2 a 3 veces al día, durante 7 a 10 días. Puede utilizarse vendaje protector.

Grupo Etario:

Se recomienda el uso en población femenina y masculina no menor de un año de edad

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Información para prescribir allegada mediante el radicado No. 20181051057

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos con la asociación propuesta que justifiquen las indicaciones solicitadas dado que lo allegado corresponde a un estudio preclínico lo que no permite evidenciar la real utilidad del producto de la referencia.

3.1.4.5 HIERRO POLIMALTOSADO+ ÁCIDO FÓLICO + VITAMINA D

Expediente : 20142313
Radicado : 20181051051
Fecha : 16/03/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

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

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- Obstrucción intestinal.
- Hemocromatosis.
- Hemosiderosis.
- Transfusiones sanguíneas repetidas.

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

Precauciones y advertencias:

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

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

Reacciones adversas:

Comunes:

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

Raras:

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

Interacciones:

La interacción puede disminuir el efecto de los siguientes medicamentos:

- Bifosfonatos (p. ej. alendronato, risendronato)
- Cefalosporinas (p.ej. cefalexina)
- Hidantoínas (p.ej. fenitoína)
- Metildopa
- Penicilamina
- Quinolonas (p.ej. ciprofloxacina, levofloxacina)
- Tetraciclinas (p.ej. doxociclina)

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

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

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

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

Grupo Etario:

Hombres y mujeres mayores de 12 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no encuentra justificación farmacológica para la indicación solicitada. El interesado debe allegar evidencia clínica que sustente el beneficio adicional que aporta la vitamina D a la asociación de hierro polimaltosado y ácido fólico ya aceptada en la norma farmacológica en las indicaciones solicitadas.

3.1.4.6 ECOSAN

Expediente : 20118551

Radicado : 2016159021 / 2017059034 / 20181048835

Fecha : 14/03/2018

Interesado : Laboratorios Prana S.A.S

Composición: Cada cápsula contiene 500 mcg de Ácido Fólico + 5.000mcg de vitamina B6 (Piridoxina) + Carbonato de magnesio equivalente a 273.73mg de magnesio 949.000mg

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: Según prescripción medica

Contraindicaciones: Ninguna conocida

Precauciones y advertencias: Ninguna conocida

Reacciones adversas: Ninguna conocida

Interacciones: Ninguna conocida

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: Según criterio medico

Condición de venta: Control especial

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica para la nueva asociación, para el producto de la referencia.

Solicitud:

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la resolución No. 2018009109 emitido mediante Acta No. 04 de 2017, numeral 3.1.4.6, con el fin de revocar la negación impuesta a la solicitud de la evaluación farmacológica toda vez que se está demostrando que se dio cumplimiento a las ordenanzas señaladas por el instituto, lo anterior con el fin de continuar con el proceso de aprobación del producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 04 de 2017 SEM Segunda Parte, numeral 3.1.4.6., debido a que el interesado no presenta argumentos que permitan controvertir el concepto, se limita a presentar elucubraciones teóricas sin ningún soporte clínico.

3.1.4.7 TRAMADOL + METOCLOPRAMIDA

Expediente : 20133687
Radicado : 2017133748 / 20181051049
Fecha : 16/03/2018

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contine 25mg de Tramadol + 10mg de Metoclopramida

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

- Tratamiento del dolor agudo y crónico de intensidad moderada a severa.
- Prevención de náuseas y vómito derivados del consumo de tramadol.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- En caso de presentar intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, narcóticos, analgésicos de acción central, opioides u otros medicamentos psicotrópicos.
- Hemorragia del tracto gastrointestinal (TGI).
- Obstrucción mecánica o perforación del TGI.
- Feocromocitoma por riesgo de crisis hipertensiva secundaria a aumento en la liberación de catecolaminas.
- Antecedentes de discinesia tardía inducida por metoclopramida o neurolépticos.
- Epilepsia o en compañía de fármacos capaces de inducir síntomas extrapiramidales

Precauciones y advertencias:

Con respecto a tramadol:

- En pacientes con falla renal existe disminución de la tasa y extensión de excreción de tramadol y su metabolito activo, M1, razón por la cual se deberá ajustar la dosis a esta condición.
- En pacientes con falla hepática hay una reducción del metabolismo de tramadol y M1, resultando en aumento del área bajo la curva (ABC - AUC) de tramadol, además de prolongación de la vida media de éste y su metabolito activo, M1. También se deberá ajustar la dosis.
- No se evidenció alteración en los niveles plasmáticos ni vida media del medicamento en pacientes con edad entre 65-75 años. En individuos mayores de 75 años hay un aumento en el Cmax y la vida media (7 horas versus 6 horas).
- En estudio post mercadeo se ha reportado aumento del riesgo de convulsión en pacientes que reciben dosis superiores a las indicadas. El riesgo aumenta con la administración concomitante de inhibidores selectivos de la

recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, opioides, inhibidores de la MAO y neurolépticos. También se ve aumentado en pacientes con epilepsia, historia de convulsión o pacientes con factores de riesgo para presentar convulsiones como trauma craneoencefálico, desordenes metabólicos, abstinencia al alcohol o drogas, infección del SNC.

- En algunos casos aislados se ha reportado síndrome serotoninérgico (confusión, agitación, fiebre, sudoración, ataxia, hiperreflexia, mioclonos y diarrea) con la asociación de tramadol con otros medicamentos como los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. La suspensión de los medicamentos serotoninérgicos se acompaña de una rápida mejoría.
- Rara vez se han presentado casos de anafilaxis. Suele ocurrir tras la administración de la primera dosis. Otras reacciones alérgicas reportadas incluyen prurito, urticaria, broncoespasmo, angioedema, necrólisis tóxica epidérmica y síndrome de Stevens-Johnson.
- Se debe administrar con precaución a pacientes con riesgo de depresión respiratoria, situación que es potenciada con la administración concomitante de alcohol o anestésicos. En caso tal de presentarse, deberá ser manejada como un caso de sobredosis. En caso de utilizar naloxeno, se deberá tener máxima precaución para prevenir la incidencia de convulsiones.
- La interacción con agentes depresivos del SNC aumento el riesgo de depresión respiratoria y del SNC, por lo cual se deberá administrar sólo en caso de ser verdaderamente necesario, con extrema precaución.
- En pacientes con aumento de la presión intracraneal, la administración de tramadol puede inducir depresión respiratoria secundaria a aumento en la retención de CO₂ y/o elevación de la presión del LCR.
- Con la suspensión abrupta del tratamiento puede presentarse efecto rebote, caracterizado por insomnio y ansiedad principalmente, siendo síntomas secundarios el rigor, dolor, náuseas, temblor, diarrea, síntomas respiratorios superiores, piloerección y rara vez alucinaciones. Otros síntomas menos comunes han sido reportados: ataque de pánico, ansiedad severa y parestesias.
- Puede inducir dependencia física y psíquica del tipo morfina. Ha demostrado reiniciar dependencia en pacientes con dependencia a opioides previa.
- Puede complicar la evaluación, enmascarando de procesos abdominales agudos.
- El uso ambulatorio tanto de tramadol como de metoclopramida puede llegar a tener efecto incapacitante sobre las habilidades mentales o físicas requeridas para la realización de tareas peligrosas como la operación de maquinaria o la conducción de vehículos motorizados.

- Este principio puede ser excretado en la leche materna, razón por la cual debe suspender su uso durante este periodo de tiempo.

Con respecto a metoclopramida:

- Se ha observado depresión mental en pacientes con o sin antecedentes, los síntomas van de leves a severos, con ideación suicida hasta suicidio. Administrar con precaución a pacientes con historia de depresión y sólo si los beneficios superan el riesgo.
- Síntomas extrapiramidales manifestados como reacciones distónicas agudas ocurren aproximadamente en 1 de 500 pacientes tratados con la dosis usual de 30-40 mg. Suelen verse dentro de las primeras 24 a 48 horas tras la administración del principio. Su incidencia es mayor en pacientes pediátricos y adultos menores de 30 años. Incluye movimientos involuntarios de las extremidades, muecas faciales, torticollis, crisis oculogíras, protrusión rítmica de la lengua, discurso tipo bulbar, trismus, reacciones distónicas similares al tétano. Si ocurren estos síntomas se deberá aplicar una inyección de 50 mg de difenhidramina IM.
- Disquinesia tardía: es un desorden desfigurante, potencialmente irreversible, caracterizado por movimientos involuntarios faciales, de la lengua y de las extremidades. El riesgo aumenta con la duración del tratamiento y la acumulación de la dosis. Un estudio demostró que esta anomalía incidía principalmente en personas que llevaran más de 12 semanas recibiendo metoclopramida.
- Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM): Escasos reportes de síntomas complejos potencialmente fatales referido como SNM se han asociado a metoclopramida. Manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, rigidez muscular, conciencia alterada, evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o tensión arterial irregular, diaforesis, arritmia cardíaca). El manejo incluye suspensión inmediata del tratamiento, monitoreo y manejo intensivo de la sintomatología y manejo de problemas médicos serios concomitantes.
- En pacientes hipertensos se ha demostrado aumento en la liberación de catecolaminas, por lo cual deberá ser utilizado con precaución en esta población.
- Al producir un aumento transitorio en las concentraciones plasmáticas de aldosterona, ciertos pacientes, especialmente aquellos con cirrosis o falla cardíaca congestiva, tiene riesgo de desarrollar retención de fluidos y sobrecarga de volumen

Reacciones adversas:

- Diaforesis (en particular cuando la administración intravenosa es demasiado rápida)
- SNC: cansancio, mareo, somnolencia, fatiga. Menos frecuentemente ocurre insomnio, cefalea, confusión o depresión mental con ideación suicida. Rara vez se han reportado alucinaciones.
- Reacción extrapiramidal: reacciones distónicas agudas ocurren en aproximadamente 0.2% de los pacientes tratados con 30-40 mg diarios de metoclopramida. Incluye movimiento involuntario de las extremidades, muecas faciales, torticolis, crisis oculóginas, protrusión rítmica de la lengua, discurso tipo bulbar, trismus, reacciones distónicas similares al tétano y rara vez estridor o disnea posiblemente por laringoespasma.
- Síntomas tipo parkinsoniano: bradiquinesia, tremor, rigidez en rueda dentada, facies tipo máscara.
- Disquinesia tardía está caracterizada por movimientos involuntarios de la lengua, cara, boca o mandíbula, y a veces movimientos involuntarios del tronco y/o extremidades.
- Síndrome neuroléptico maligno: rara ocurrencia.
- Discinesias tardías
- Trastornos endocrinos: galactorrea, amenorrea, ginecomastia, impotencia secundaria a hiperprolactinemia. Retención de líquidos secundaria a aumento de la aldosterona.
- Cardiovascular: hipotensión, hipertensión, taquicardia supraventricular, bradicardia, retención de líquidos, falla cardíaca aguda congestiva, posible bloqueo AV.
- GI: náuseas y trastornos intestinales, principalmente diarrea.
- Hepático: rara hepatotoxicidad caracterizada por ictericia y trastornos en los paraclínicos.
- Renal: incontinencia, aumento de la frecuencia diurética
- Hematológicos: pocos casos de neutropenia, leucopenia, agranulocitosis.
- Reacciones alérgicas: pocos casos de rash, urticaria, broncoespasmo, sobretodo en pacientes con historia de asma

Interacciones:

- Efectos sedativos aditivos, tanto de tramadol como metoclopramida, pueden ocurrir con el consumo concomitante de alcohol, sedativos, hipnóticos o tranquilizantes.
- Existe riesgo de disminución del efecto del tramadol de administrarse en compañía de amiodarona, bupropión, celecoxib, deferasiro, difenhidramina, enzalutamida, terbinafina, ticlopidina, tioridazina, sulfadoxina + pirimetamina, inhibidores de CYP2D6, lidocaína, miconazol, ranolazina.

- El ketoconazol y la eritromicina, inhibidores de la enzima citocromo-oxidasa CYP3A4, pueden inhibir el metabolismo de Tramadol Clorhidrato (por la vía de la N-desmetilación) y probablemente del metabolito activo O-desmetil-tramadol.
- Posible potenciación del efecto neuroexcitatorio de tramadol al interactuar con amtriptilina, antidepresivos tricíclicos, citalopram, clomipramina, doxepina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, furazolidona, IMAO, imipramina, inhibidores de la recaptación de serotonina, procarbazona, sertralina, tranilcipromina, trimipramina, rasagilina.
- Riesgo de neurotoxicidad al ser administrado concomitantemente con linezolid, moclobemida, nortriptilina, paroxetina.
- Hay posible aumento de las concentraciones de tramadol al entrar en contacto con dasatinib.
- Su metabolismo se ve aumentado por parte de inductores de CYP3A4, mientras que por parte de sus inhibidores se ve disminuido.
- La administración concomitante de tramadol y oxicodona potencia la depresión sobre el SNC, riesgo de depresión respiratoria, hipotensión y sedación profunda.
- Junto a pinaverio bromuro aumenta la disminución de la motilidad intestinal.
- No se debe combinar con inhibidores de la monoamino oxidasa, como la iproniazida o selegilina debido a que puede presentarse el síndrome serotoninérgico (diarrea, taquicardia, sudoración, temblor, confusión e incluso coma). Lo mismo ocurre en el caso de combinar con sibutramina y dapoxetina.
- Se deben dejar transcurrir 15 días antes de iniciar la terapia con tramadol cuando se han usado inhibidores de la monoamino oxidasa no selectivos. Cuando se han usado inhibidores de la monoamino oxidasa selectivos, se debe esperar como mínimo 24 horas antes del tratamiento con tramadol.
- La buprenorfina, nalbufina, pentazocina (agonistas- antagonistas opioides o agonistas parciales) porque pueden disminuir el efecto analgésico por un efecto competitivo sobre los receptores, con riesgo de síndrome de abstinencia.
- Con cumarínicos se ha reportado un aumento del efecto anticoagulante.
- La asociación con otros antiinflamatorios no esteroides puede potenciar los efectos terapéuticos pero también los tóxicos.
- En caso de interacción de tramadol con vilazodona, existe un potencial aumento de los efectos adversos/tóxicos de uno o ambos fármacos.
- La carbamazepina reduce el efecto analgésico del tramadol al aumentar su metabolismo, además aumenta el riesgo de convulsión.

- La quinidina inhibe la enzima CYP2D6, encargada de metabolizar tramadol hacia M1, resultando en concentración de tramadol aumentada y de M1 reducida.
- Los anticolinérgicos y narcóticos analgésicos pueden contrarrestar el efecto de metoclopramida sobre la motilidad gastrointestinal.
- Metoclopramida se debe administrar con precaución en pacientes con IMAO conociendo que puede haber un aumento en la liberación de catecolaminas en pacientes con hipertensión esencial.
- Un estudio en voluntarios sanos evaluó el efecto de la inducción enzimática con rifampicina 600 mg día durante cinco días sobre la farmacocinética y farmacodinamia de tramadol oral 100 mg e IV 50 mg. La rifampicina disminuye significativamente la exposición a tramadol y M1 en un aproximado de 43-59% tras ambas formas de administración, aumenta la eliminación de tramadol IV en un 67%, y disminuye la biodisponibilidad de tramadol oral de 66% a 49%.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de Tramadol + Metoclopramida 25 mg/10 mg oral es una tableta cada 4-6 horas, según necesidad.

Se debe ingerir la tableta entera.

No se recomienda ingerir más de 8 tabletas en un mismo día, ni continuar el tratamiento por más de 12 semanas.

Grupo etario: Mujeres y hombres mayores de 14 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018001588 emitido mediante Acta No. 04 de 2017, numeral 3.1.4.3 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Información para prescribir allegada mediante Radicado No. 2017133748

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 04 de 2017 SEM, numeral 3.1.4.3., la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia debido a que considera insuficientes los argumentos planteados por el interesado, puesto que se podrían incrementar innecesariamente los eventos adversos como la sedación con el uso de la asociación. Así mismo, la Sala considera que el médico prescriptor puede usar los principios activos por separado en la dosificación correspondiente cuando las condiciones clínicas de cada paciente en particular lo ameriten.

3.1.5. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1 NITYR COMPRIMIDOS 2 mg NITYR COMPRIMIDOS 5 mg NITYR COMPRIMIDOS 10 mg

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

Composición:

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

Forma farmacéutica: Comprimido

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

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

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

Las madres que reciben Nitisinona no deben amamantar.

Precauciones y advertencias:

1. Niveles plasmáticos elevados de tirosina, Síntomas oculares, Retraso del Desarrollo y Placas Hiperqueratóticas Nitisinona es un inhibidor de la 4-hidroxifenil-piruvato dioxigenasa, una enzima en la vía metabólica de la tirosina. Por lo tanto, el tratamiento con Nityr puede causar un aumento en los niveles plasmáticos de tirosina en pacientes con HT-1. Mientras tome Nityr mantenga en forma concomitante la reducción en la dieta de tirosina y fenilalanina. No ajuste la dosis de Nityr para disminuir la concentración plasmática de tirosina. Mantenga los niveles plasmáticos de tirosina bajo 500 micromol/L. La restricción inadecuada de la ingesta de tirosina y fenilalanina puede generar aumentos en los niveles plasmáticos de tirosina y niveles más altos de 500 micromol / L pueden generar lo siguiente:

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

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

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

- Placas hiperqueratóticas dolorosas en las plantas y las palmas.

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

2. Leucopenia y Trombocitopenia severa

En estudios clínicos, los pacientes tratados con otra formulación oral de Nitisinona y restricción dietaria desarrollaron leucopenia transitoria (3%), trombocitopenia

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

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más graves notificadas durante el tratamiento con Nitisinona fueron trombocitopenia, leucopenia, porfiria y molestias oculares/visuales asociadas con niveles elevados de tirosina. 14 pacientes experimentaron eventos oculares/visuales. La duración de los síntomas varió de 5 días a 2 años. 6 pacientes presentaron trombocitopenia, 3 de los cuales tenían recuentos de plaquetas 30.000/microL o menores. En 4 pacientes con trombocitopenia, los recuentos de plaquetas regresaron gradualmente a la normalidad (duración hasta 47 días) sin cambio en la dosis de nitisinona. Ningún paciente desarrolló infecciones o sangrado como resultado de los episodios de leucopenia y trombocitopenia. Las reacciones adversas más graves notificadas durante el tratamiento con nitisinona fueron trombocitopenia, leucopenia, porfiria y afecciones oculares / visuales asociadas con niveles elevados de tirosina. Catorce pacientes experimentaron eventos oculares/visuales. La duración de los síntomas varió de 5 días a 2 años. 6 pacientes presentaron trombocitopenia, de los cuales 3 tuvieron recuentos de plaquetas 30.000/microL o menores. En 4 pacientes con trombocitopenia, los recuentos de plaquetas regresaron gradualmente a la normalidad (duración hasta 47 días) sin cambio en la dosis de Nitisinona. Ningún paciente desarrolló infecciones o sangrado como resultado de los episodios de leucopenia y trombocitopenia.

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

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

Interacciones:

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

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

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017180907
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017180907

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

3.1.6. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1 MAVENCLAD®

Expediente : 20141389
Radicado : 20181036865
Fecha : 27/02/2018
Interesado : Merck S.A.

Composición: Cada Comprimido / Tableta contiene 10mg de Cladribina

Forma farmacéutica: Comprimido / Tableta

Indicaciones: Mavenclad® está indicado para el tratamiento de las formas recurrentes de esclerosis múltiple (MS).

Contraindicaciones:

Mavenclad® está contraindicado y no debe ser administrado en los siguientes casos:

- ☐ Hipersensibilidad a cladribina o a cualquiera de los excipientes del comprimido.
- ☐ Infección con el virus de inmunodeficiencia humana (HIV).
- ☐ Infección crónica activa (tuberculosis o hepatitis).

- ☐ Inicio de tratamiento con cladribina en pacientes inmunocomprometidos, incluyendo pacientes que reciben actualmente terapia inmunosupresora o mielosupresora.
- ☐ Insuficiencia renal moderada o grave (clearance de creatinina < 60 mL/min).
- ☐ Embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias:

Monitoreo Hematológico

El modo de acción de Mavenclad® está estrechamente ligado a una reducción en el recuento de linfocitos. El efecto sobre el recuento de linfocitos es dependiente de la dosis. También se han observado disminuciones en el recuento de neutrófilos, recuento de glóbulos rojos, hematocrito, hemoglobina o recuento de plaquetas en comparación con los valores basales en los estudios clínicos, aunque estos parámetros usualmente permanecen dentro de los límites normales.

Se pueden esperar reacciones adversas hematológicas aditivas si se administra cladribina antes o concomitantemente con otras sustancias que afectan el perfil hematológico.

Se deben determinar recuentos de linfocitos

- ☐ Antes de iniciar Mavenclad® en el año 1,
 - ☐ Antes de iniciar Mavenclad® en el año 2,
 - ☐ 2 y 6 meses después de iniciar el tratamiento en cada año de tratamiento.
- Si el recuento de linfocitos es inferior a 500 células/mm³, se debe vigilar activamente hasta que los valores vuelvan a aumentar.

Infecciones

Cladribina puede reducir la defensa inmune del cuerpo y puede aumentar la probabilidad de infecciones.

Las infecciones latentes pueden ser activadas, incluyendo tuberculosis o hepatitis. Por lo tanto, se debe realizar una evaluación (screening) para infecciones latentes, en particular tuberculosis y hepatitis B y C, antes del inicio de la terapia en el año 1 y año 2.

Se debe retrasar en el inicio de Mavenclad® hasta que la infección se haya tratado de forma adecuada.

También debe considerarse un retraso en el inicio de cladribina en pacientes con una infección aguda hasta que la infección esté completamente controlada.

Se recomienda una atención especial a los pacientes que no tienen antecedentes de exposición al virus varicela zóster. Se recomienda la vacunación de pacientes con anticuerpos negativos antes de iniciar la terapia con cladribina. El inicio del tratamiento con Mavenclad® debe posponerse durante 4 a 6 semanas para permitir el pleno efecto de la vacunación.

La incidencia de herpes zoster aumentó en pacientes bajo tratamiento con cladribina. Si el recuento de linfocitos desciende por debajo de 200 células/mm³, se debe considerar la profilaxis anti-herpes de acuerdo con la práctica estándar local durante el tiempo que se presente linfopenia grado 4.

Los pacientes con un recuento de linfocitos inferior a 500 células/mm³ deben ser activamente monitoreados para detectar signos y síntomas sugestivos de infecciones, en particular el herpes zóster. Si se presentan estos signos y síntomas, se debe iniciar el tratamiento anti infeccioso como se indica

clínicamente. Se puede considerar la interrupción o retraso de Mavenclad® hasta que se resuelva adecuadamente la infección.

Se han reportados casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) en pacientes tratados con cladribina parenteral con leucemia de células pilosas con un régimen de tratamiento diferente.

En la base de datos del estudio clínico de cladribina en MS (1,976 pacientes, 8,650 paciente años), no se ha reportado ningún caso de PML. Sin embargo, se debe considerar una resonancia magnética (MRI) basal antes de iniciar Mavenclad® (generalmente dentro de los 3 meses). Esto se recomienda especialmente si los pacientes se cambian de otros agentes de MS que tienen un riesgo de PML.

Neoplasias malignas

En los estudios clínicos y el seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con una dosis acumulada de cladribina oral de 3.5 mg/kg, se observaron eventos de neoplasias más frecuentes en pacientes tratados con cladribina (10 eventos en 3,414 paciente-años [0.29 eventos por 100 paciente-años]) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (3 eventos en 2,022 paciente-años [0.15 eventos por 100 paciente-años]).

Mavenclad® no se recomienda en pacientes con MS con neoplasias activas. Se debe de realizar una evaluación riesgo-beneficio individual antes de iniciar Mavenclad® en pacientes con neoplasias malignas previa. Se debe aconsejar a los pacientes tratados con Mavenclad® que sigan las guías estándar de evaluación (screening) del cáncer.

Transfusiones de sangre

En pacientes que requieren transfusión de sangre, se recomienda la irradiación de los componentes sanguíneos celulares antes de la administración para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped relacionada con la transfusión. Se aconseja consultar a un hematólogo.

Cambio de tratamiento a y desde cladribina

En pacientes que han sido previamente tratados con agentes inmunomoduladores o inmunosupresores, se debe considerar el modo de acción y la duración del efecto del otro producto antes del inicio de Mavenclad®. También se debe tener en cuenta un posible efecto aditivo sobre el sistema inmune cuando se utilicen dichos agentes después del tratamiento con Mavenclad®.

Al cambiar desde un agente para MS con un riesgo de PML, se recomienda la realización de una MRI basal.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Mavenclad® en pacientes pediátricos con MS no se ha establecido.

Mavenclad® no se recomienda en pacientes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

Estudios clínicos con cladribina oral no incluyen pacientes mayores a 65 años; por lo tanto no se conoce si responden de forma diferente que pacientes más jóvenes.

Se recomienda precaución cuando Mavenclad® es utilizado en pacientes de edad avanzada, tomando en consideración la mayor frecuencia potencial de disminución de la función hepática o renal, enfermedades concomitantes, y otras terapias medicinales.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios dedicados en pacientes con insuficiencia renal.

En pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina de 60 a 89 mL/min), no se considera necesario un ajuste de dosis.

En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave no se ha establecido la seguridad y eficacia. Por lo tanto, Mavenclad® está contraindicado en estos pacientes.

Insuficiencia Hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

Aunque la importancia de la función hepática para la eliminación de cladribina se considera insignificante, en ausencia de datos, no se recomienda el uso de Mavenclad® en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación Child-Pugh > 6).

Intolerancia a la fructosa

Mavenclad® contiene sorbitol. Por lo tanto, su uso no es recomendable en pacientes con intolerancia a la fructosa.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más clínicamente relevantes reportadas en pacientes con MS que recibieron cladribina en la dosis acumulada recomendada de 3.5 mg/kg durante 2 años en estudios clínicos fueron linfopenia y herpes zóster. La incidencia de herpes zóster fue mayor durante el periodo de linfopenia de grado 3 o 4 (<500 a 200 células/mm³ o <200 células/mm³) en comparación con el momento en que los pacientes no presentaron linfopenia de grado 3 o 4.

Las reacciones adversas descritas en la siguiente lista se derivan de los datos agrupados de estudios clínicos en MS en los que se utilizó cladribina oral en monoterapia con una dosis acumulada de 3.5 mg/kg.

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

- Muy frecuente ($\geq 1/10$)
- Frecuente ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
- No frecuente ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)
- Raro ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)
- Muy raro ($< 1/10,000$)
- Frecuencia desconocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)

Infecciones e infestaciones

- Frecuente: Herpes zoster dermatomal, herpes oral
- Muy raro: Tuberculosis

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

- Muy frecuente: Linfopenia (incluye términos linfopenia y disminución del recuento de linfocitos)
- Frecuente: Disminución del recuento de neutrófilos (incluye términos neutropenia y disminución de recuento de neutrófilos)

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

- Frecuente: Rash, alopecia

Linfopenia

En estudios clínicos, el 20% a 25% de los pacientes tratados con una dosis acumulada de 3.5 mg/kg de cladribina durante 2 años en monoterapia desarrollaron linfopenia transitoria de grado 3 o 4 basada en valores de laboratorio. Se observó linfopenia de grado 4 en menos del 1% de los pacientes. La mayor proporción de pacientes con linfopenia grado 3 o 4 fue observada 2 meses después de la primera dosis de cladribina en cada año (4.0% y 11.3% de los pacientes con linfopenia grado 3 en el año 1 y en el año 2, 0% y 0.4% de los pacientes con linfopenia de grado 4 en el año 1 y en el año 2). Se espera que la

mayoría de los pacientes se recuperen a un recuento de linfocitos normales o linfopenia de grado 1 dentro de los 9 meses

Interacciones:

Mavenclad® contiene hidroxipropilbetadex que puede estar disponible para la formación de complejos con otros agentes, potencialmente conduciendo a un aumento en la biodisponibilidad de dicho producto (especialmente medicamentos con baja solubilidad). Por lo tanto, se recomienda que la administración de cualquier otro medicamento oral se separe de Mavenclad® por al menos 3 horas durante el número limitado de días de administración de cladribina.

Agentes inmunosupresores

El inicio de Mavenclad® está contraindicado en pacientes inmunocomprometidos, incluyendo pacientes que reciben terapia inmunosupresora o mielosupresora, debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmune.

La terapia aguda de corto plazo con corticoesteroides sistémicos se puede administrar durante el tratamiento con cladribina.

Otros medicamentos modificadores de la enfermedad

El uso de Mavenclad® con interferón-beta da lugar a un aumento en el riesgo de linfopenia. No se han evaluado la seguridad y eficacia de Mavenclad® en combinación con otros tratamientos modificadores de la enfermedad para MS. No se recomienda el tratamiento concomitante.

Agentes hematotóxicos

Debido a la reducción inducida por cladribina en el recuento de linfocitos, se pueden esperar efectos hematológicos adversos aditivos si se administra Mavenclad® antes o concomitantemente con otros agentes que afectan el perfil hematológico. En estos casos se recomienda un monitoreo cuidadoso de los parámetros hematológicos.

Vacunas vivas o atenuadas vivas

El tratamiento con Mavenclad® no debe iniciarse dentro de 4 a 6 semanas después de la vacunación con vacunas vivas o atenuadas vivas debido al riesgo de infección de vacuna activa. La vacunación con vacunas vivas o atenuadas vivas debe evitarse durante y luego del tratamiento con Mavenclad®, mientras el recuento de glóbulos blancos del paciente no esté dentro de los límites normales.

Inhibidores potentes de los transportadores ENT1, CNT3 y BCRP

La inhibición del BCRP en el tracto gastrointestinal puede aumentar la biodisponibilidad oral y la exposición sistémica de cladribina.

La biodisponibilidad, la distribución intracelular y la eliminación renal de cladribina pueden ser teóricamente alteradas por inhibidores potentes de los transportadores ENT1 y CNT3.

Aunque se desconoce la relevancia clínica de tales interacciones, se recomienda evitar la coadministración de inhibidores potentes de los transportadores ENT1, CNT3 o BCRP durante el tratamiento de 4 a 5 días con cladribina. Si esto no es posible, debe considerarse la selección de otros medicamentos alternativos concomitantes con propiedades inhibitorias de los transportadores ENT1, CNT3 o BCRP mínimas o que no tengan dichas propiedades. Si esto no es posible, se recomienda la reducción de la dosis a la dosis mínima obligatoria de los medicamentos que contienen estos compuestos, la separación en el momento de la administración y el monitoreo cuidadosa del paciente.

Inductores potentes de los transportadores BCRP y P-gp

No se han estudiado formalmente los efectos de inductores potentes de los transportadores de flujo BCRP y glicoproteína P (P-gp) sobre la biodisponibilidad y eliminación de cladribina. Se debe considerar una posible disminución en la exposición a cladribina si se coadministran inductores potentes de los transportadores BCRP o P-gp.

Anticonceptivos hormonales

En la actualidad se desconoce si cladribina puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica. Por lo tanto, las mujeres que usan anticonceptivos hormonales de acción sistémica deben agregar un método de barrera durante el tratamiento con cladribina y durante al menos 4 semanas después de la última dosis en cada año de tratamiento.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Programa general de tratamiento

La dosis acumulada recomendada de Mavenclad® es 3.5 mg/kg peso corporal a lo largo de 2 años, administrado como 1 ciclo de tratamiento de 1.75 mg/kg al año. Cada ciclo de tratamiento consiste de 2 semanas de tratamiento, una al principio del primer mes y una al principio del segundo mes del respectivo año de

tratamiento. Cada semana de tratamiento consiste en 4 o 5 días en los que un paciente recibe 10 mg o 20 mg (uno o dos comprimidos) en una sola dosis diaria, dependiendo del peso corporal. Para más detalles, vea las Tablas 2 y 3 a continuación.

Después de completar los 2 ciclos de tratamiento, no se requiere más tratamiento con cladribina en los años 3 y 4. No se ha estudiado la reiniciación del tratamiento luego del año 4.

Criterio para iniciar y continuar la terapia

El recuento de linfocitos debe ser:

- normal antes de iniciar Mavenclad® en el año 1,
- al menos 800 células/mm³ antes de iniciar Mavenclad® en el año 2.

Si es necesario, el ciclo de tratamiento en el año 2 puede retrasarse hasta 6 meses para permitir la recuperación de los linfocitos. Si esta recuperación tarda más de 6 meses, el paciente no debe recibir más Mavenclad®.

Distribución de dosis

La distribución de la dosis total durante los 2 años de tratamiento se proporciona en la Tabla 2. Para algunos rangos de peso, el número de comprimidos puede variar de una semana de tratamiento a la siguiente. No se ha investigado el uso de cladribina oral en pacientes con un peso inferior a 40 kg.

Tabla 2 Dosis de Mavenclad® por semana de tratamiento por peso de paciente en cada año de tratamiento.

Rango de peso	Dosis en mg (número de comprimidos de 10 mg) por semana de tratamiento	
	Semana de tratamiento 1	Semana de tratamiento 2
kg		
40 a < 50	40 mg comprimidos) (4	40 mg (4 comprimidos)
50 a < 60	50 mg comprimidos) (5	50 mg (5 comprimidos)
60 a < 70	60 mg (6 comprimidos)	60 mg (6 comprimidos)
70 a < 80	70 mg (7	70 mg (7

	comprimidos)	comprimidos)
80 a < 90	80 mg comprimidos) (8	70 mg (7 comprimidos)
90 a < 100	90 mg comprimidos) (9	80 mg comprimidos) (8
100 a < 110	100 mg comprimidos) (10	90 mg comprimidos) (9
110 y superior	100 mg comprimidos) (10	100 mg comprimidos) (10

La Tabla 3 muestra cómo el número total de comprimidos por semana de tratamiento se distribuye a lo largo de los días individuales. Se recomienda que las dosis diarias de cladribina en cada semana de tratamiento se tomen a intervalos de 24 horas aproximadamente, a la misma hora cada día. Si una dosis diaria consiste en dos comprimidos, ambos comprimidos se toman juntos como una dosis única.

Tabla 3 Mavenclad® comprimidos de 10 mg por día de la semana

Número total de comprimidos por semana	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Una dosis olvidada debe tomarse tan pronto como se recuerde en el mismo día de acuerdo con el programa de tratamiento.

Una dosis olvidada no debe tomarse junto con la siguiente dosis programada en el siguiente día. En el caso de una dosis omitida, el paciente debe tomar la dosis omitida el día siguiente y extender el número de días en esa semana de tratamiento. Si se olvidan dos dosis consecutivas, se aplica la misma regla y el número de días en la semana de tratamiento se amplía en dos días.

Uso concomitante de otros medicamentos

Se recomienda que la administración de cualquier otro medicamento sea separada de Mavenclad® por al menos 3 horas durante el número limitado de días de la administración de cladribina.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Mavenclad® en pacientes pediátricos con MS.

Mavenclad® no está recomendado en pacientes menores de 18 años.

Administración

Mavenclad® es para uso oral. Los comprimidos se toman de forma oral, con agua, y se tragan sin masticar. Mavenclad® se puede tomar independientemente de la ingesta de alimentos.

Dado que los comprimidos no están recubiertos, deben ser tragados inmediatamente una vez retirados del blíster y no deben dejarse expuestos en superficies o ser manipulados durante un periodo de tiempo mayor que el requerido para la dosificación. Si se deja un comprimido en una superficie, o si se extrae un comprimido roto o fragmentado desde el blíster, la zona debe limpiarse bien.

Las manos del paciente deben estar secas al administrar los comprimidos y deben lavarse bien después.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto basado en CCDS 8.1 – 18.07.2017
- Guía del prescriptor versión 1.0, 29.09.2017
- Guía del paciente versión 1.0, 29.09.2017
- Cuestionario específico de diagnóstico de PML allegado mediante radicado No. 20181036865

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar la razón por la que no utilizaron un compardor activo o debe allegar estudios clínicos comparativos ya que existen múltiples alternativas disponibles para el tratamiento de esta patología.

3.1.6.2 SLINDA

Expediente : 20142146
Radicado : 20181048753
Fecha : 14/03/2018
Interesado : Exeltis S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 4mg de Drospirenona

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Anticoncepción oral

Contraindicaciones: No se deben utilizar anticonceptivos con progestágeno solo, como Slinda, en las siguientes condiciones. Si cualquiera de estos cuadros aparece por primera vez durante el uso de Slinda, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

- Trastorno tromboembólico venoso activo
- Enfermedad arterial y cardiovascular actual o en el pasado (p. ej. infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica)
- Diabetes mellitus con síntomas vasculares

- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, siempre que los valores de las pruebas de función hepática no se hayan normalizado
 - Insuficiencia renal grave o fallo renal agudo
 - Insuficiencia suprarrenal
 - Existencia o sospecha de neoplasias malignas sensibles a los esteroides sexuales
 - Hemorragia vaginal no diagnosticada antes del tratamiento
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos

Precauciones y advertencias:

Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se deben sopesar en cada caso concreto los beneficios del empleo de Slinda frente a los posibles riesgos para cada mujer, y comentar estos aspectos con la mujer antes de que decida comenzar a tomar Slinda. Si alguna de estas afecciones se agrava o agudiza o aparece por primera vez, la mujer debe comunicárselo a su médico. El médico deberá decidir entonces si se debe suspender la administración de Slinda.

Hiperpotasemia

La drospirenona es un antagonista de la aldosterona con propiedades ahorradoras de potasio. En la mayoría de los casos no es de esperar un aumento de los niveles de potasio. No obstante, se recomienda monitorizar el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento en pacientes que presenten insuficiencia renal y niveles séricos de potasio previos al tratamiento en la zona alta de los valores de referencia y durante el uso concomitante de medicamentos que aumenten el potasio.

De los estudios epidemiológicos se desprenden pocas evidencias de una asociación entre los anticonceptivos con progestágeno solo y un mayor riesgo de infarto de miocardio o tromboembolismo cerebral. Por el contrario, el riesgo de acontecimientos cardiovasculares y cerebrales está relacionado con el aumento de la edad, la hipertensión y el tabaquismo. En mujeres con hipertensión, el riesgo de accidente cerebrovascular puede verse ligeramente aumentado con anticonceptivos de progestágeno solo.

Aunque no es estadísticamente significativo, algunos estudios indican que puede haber un riesgo ligeramente mayor de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) asociado con el uso de anticonceptivos con progestágeno solo. Los factores de riesgo generalmente reconocidos para el tromboembolismo venoso (TEV) incluyen antecedentes personales o familiares

(TEV en un hermano o padre/madre a una edad relativamente temprana), la edad, obesidad, inmovilización prolongada, cirugía mayor o trauma mayor.

El mayor riesgo de tromboembolismo en el puerperio debe ser considerado y las mujeres con antecedentes de tromboembolismo deben ser conscientes de la posibilidad de recurrencia.

El tratamiento debe suspenderse de inmediato si hay síntomas de un acontecimiento trombótico arterial o venoso o si se sospecha de ello, y debe considerarse la interrupción de Slinda en caso de inmovilización prolongada debida a cirugía o enfermedad.

Metabolismo óseo

El tratamiento con Slinda conduce a la disminución de los niveles séricos de estradiol, a un nivel correspondiente a la fase folicular temprana. Actualmente se desconoce si la disminución en los niveles séricos de estradiol puede tener un efecto clínicamente relevante sobre la densidad mineral ósea. La pérdida de densidad mineral ósea es especialmente preocupante durante la adolescencia y la adultez temprana, un período crítico de acumulación ósea. Se desconoce si la disminución de la densidad mineral ósea en esta población reducirá la masa ósea máxima y aumentará el riesgo de fractura en la vida posterior. Por lo tanto, el médico tratante debe ponderar los beneficios de Slinda contra los posibles riesgos para cada paciente, teniendo en cuenta también la presencia de factores de riesgo significativos para la osteoporosis

Cáncer de mama

En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se observó que existe un ligero aumento del riesgo relativo ($RR = 1,24$) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están tomando anticonceptivos orales (AO), usando principalmente anticonceptivos de estrógeno y progestágeno. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente en los 10 años siguientes a la suspensión de los anticonceptivos orales combinados (AOC). Dado que el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el aumento de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias, que toman AOC en el momento actual o que los han tomado recientemente, es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. El riesgo de padecer cáncer de mama entre las usuarias de anticonceptivos con progestágeno solo es posiblemente de similar magnitud al asociado a anticonceptivos orales combinados. Sin embargo, para los anticonceptivos con progestágeno solo la evidencia está basada en poblaciones mucho menores de usuarias y, por lo tanto, menos concluyente que la basada en usuarias de AOC.

Estos estudios no aportan evidencias sobre las causas. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a que el diagnóstico de cáncer de mama es más precoz en usuarias de AO, a los efectos biológicos de los AO o a una combinación de ambos factores. Los cánceres de mama diagnosticados en mujeres que han utilizado un AO en alguna ocasión suelen estar menos avanzados, desde el punto de vista clínico, que los diagnosticados en quienes nunca los han tomado.

Tumores

En raros casos, se han notificado tumores hepáticos benignos, y aún más raramente malignos, en usuarias de sustancias hormonales. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intraabdominales con riesgo vital. Debe considerarse la posibilidad de que exista un tumor hepático en el diagnóstico diferencial de mujeres que toman AOC y que presentan dolor intenso en abdomen superior, aumento de tamaño del hígado o signos de hemorragia intraabdominal.

Embarazo ectópico

La protección frente al embarazo ectópico con los anticonceptivos con progestágeno solo tradicionales no es tan alta como con los anticonceptivos orales combinados, lo que ha sido asociado a la presencia de ovulaciones más frecuentes durante la utilización de anticonceptivos con progestágeno solo. A pesar del hecho que Slinda inhibe la ovulación de forma continua, debe tenerse en cuenta la posibilidad de un embarazo ectópico al realizar el diagnóstico diferencial si la mujer presenta amenorrea o dolor abdominal.

Función hepática

Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden requerir la suspensión del uso de Slinda hasta que los marcadores de la función hepática retornen a valores normales. Si esto ocurre, la paciente debe remitirse a un especialista para que sea examinada y aconsejada.

Diabetes

Aunque los progestágenos pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico en diabéticas que usan anticonceptivos con progestágeno solo, como Slinda. En cualquier caso, las mujeres diabéticas deben ser vigiladas cuidadosamente, en especial durante los primeros meses de uso.

Otras afecciones

Si se desarrolla una hipertensión mantenida durante la administración de Slinda, o si un aumento significativo en la presión arterial no responde adecuadamente al tratamiento antihipertensivo, debe considerarse la interrupción del tratamiento con Slinda.

Como no puede excluirse un efecto biológico de los progestágenos sobre el cáncer hepático, debería realizarse una evaluación beneficio/riesgo individual en las mujeres con cáncer hepático si Slinda se considera para la anticoncepción oral en estas mujeres.

Como con cualquier otro anticonceptivo hormonal, ocasionalmente se puede producir cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma durante el embarazo. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras estén tomando Slinda.

Se ha informado que las siguientes afecciones pueden aparecer o empeorar tanto durante el embarazo como durante el uso de esteroides sexuales, pero la evidencia de su asociación con el uso de progestágenos no es concluyente: ictericia y/o prurito relacionados con colestasis, cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico urémico, corea de Sydenham, herpes gravídico, pérdida de la audición relacionada con la otosclerosis y angioedema hereditario.

Los comprimidos activos de color blanco contienen 17,50 mg de lactosa anhidra por comprimido y los comprimidos de placebo verdes, 55,50 mg de lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Slinda, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartarse un posible embarazo. Se debe medir la presión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones y las y por las advertencias

También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular.

Debe advertirse a las mujeres que los anticonceptivos orales no protegen frente a la infección por VIH (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual.

Cambios en el patrón de la hemorragia menstrual

Durante el uso de Slinda, pueden producirse trastornos de sangrado. Si la hemorragia es muy frecuente e irregular, se debe considerar otro método anticonceptivo. Si los síntomas persisten, debe descartarse una causa orgánica.

El manejo de la amenorrea durante el tratamiento depende de si los comprimidos se tomaron de acuerdo con las instrucciones y puede incluir una prueba de embarazo.

El tratamiento debe suspenderse si se produce un embarazo.

Disminución de la eficacia

La eficacia de los anticonceptivos con progestágeno solo puede disminuir, p. ej., en el caso de olvido en la toma de los comprimidos, trastornos gastrointestinales o uso de medicación concomitante

Reacciones adversas:

En la siguiente tabla se listan las reacciones adversas que se han comunicado en ensayos clínicos con Slinda.

Todas las reacciones adversas están ordenadas según el sistema de clasificación por órganos y frecuencia; frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
<i>Infecciones e infestaciones</i>		Infección micótica vulvovaginal	Herpes labial	
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			Anemia ferropénica	

<i>Trastornos endocrinos</i>		Trastorno de la función tiroidea Aumento de la hormona estimulante del tiroides en la sangre		
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Aumento de peso	Cambios en el apetito	Reducción del nivel de triglicéridos en sangre	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea	Mareos Vértigo Hyperestesia Migraña	Parosmia	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Alteraciones emocionales y del estado de ánimo Trastornos del deseo sexual	Síntomas de ansiedad Depresión	Anorgasmia Perturbación en la atención Hiperactividad psicomotora	
<i>Trastornos oculares</i>			Intolerancia a las lentes de contacto	
<i>Trastornos cardíacos</i>			Taquicardia	
<i>Trastornos vasculares</i>		Sofocos	Fluctuación de la tensión arterial Epistaxis	

<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Dolor abdominal Náuseas Vómitos	Estreñimiento	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		Elevación de las transaminasas Aumento de la bilirrubina	Adenoma hepático Dolor hepático	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Acné	Alopecia Hiperhidrosis Erupción Seborrea Trastorno	Dermatitis alérgica Eccema Hirsutismo Prurito	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor en las extremidades		
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			Poliuria	
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>	Dolor mamario Alteraciones de la hemorragia uterina Hemorragia vaginal	Amenorrea Neoplasia benigna de mama Dismenorrea Menstruación irregular Quiste mamario Sequedad vulvovaginal		Leiomiomas uterinos
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		Condiciones asténicas Edema periférico	Sensación anómala	

<i>Exploraciones complementarias</i>		Aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre Aumento de la gamma-glutamyltransferasa	Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre	
--------------------------------------	--	---	--	--

Interacciones:

Nota: deben consultarse las fichas técnicas de los medicamentos concomitantes con el fin de identificar interacciones potenciales.

Las interacciones entre los anticonceptivos hormonales y otros medicamentos pueden producir un sangrado por disrupción y/o fallo del anticonceptivo. Las siguientes interacciones se han citado en la literatura (principalmente con anticonceptivos combinados, pero ocasionalmente también con anticonceptivos sólo con progestágeno).

Efectos de otros medicamentos sobre Slinda

Al igual que con otros anticonceptivos hormonales, pueden producirse interacciones entre Slinda y otros medicamentos inductores de las enzimas microsomales, lo que puede provocar un aumento en el aclaramiento de las hormonas sexuales. Los medicamentos inductores de las enzimas microsomales son las hidantoínas (p. ej., fenitoína), barbitúricos (p. ej., fenobarbital), primidona, carbamazepina, rifampicina, bosentán y medicación para el VIH (por ejemplo, ritonavir, nevirapina, nelfinavir) y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, rifabutina, felbamato, griseofulvina y productos que contengan Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Si se produce dicha interacción, la inducción enzimática máxima generalmente no se detecta durante 2-3 semanas, pero puede continuar durante al menos 4 semanas después de la suspensión del tratamiento.

Las mujeres tratadas con cualquiera de estos medicamentos deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además de Slinda. El método de barrera debe utilizarse durante todo el tiempo de administración concomitante de los medicamentos y durante los 28 días siguientes a su suspensión. En mujeres sometidas a tratamiento de larga duración con principios activos inductores de las enzimas hepáticas, se recomienda usar otro método fiable de anticoncepción, no hormonal.

Los principales metabolitos de la drospirenona, el principio activo de Slinda, en plasma humano se generan con una escasa participación del sistema del citocromo P450. Por lo tanto, es poco probable que los inductores e inhibidores de esta enzima influyan en el metabolismo de la drospirenona.

Efectos de Slinda sobre otros medicamentos

Los anticonceptivos hormonales, como Slinda, pueden influir en el metabolismo de otros principios activos. En consecuencia, los niveles plasmáticos o tisulares pueden aumentar (p. ej. ciclosporina) o disminuir (p. ej. lamotrigina).

Basándose en estudios in vitro y en estudios de interacción in vivo, realizados en voluntarias que empleaban omeprazol, simvastatina y midazolam como sustrato marcador, se establece que es poco probable que se produzca una interacción de drospirenona con el metabolismo de otros principios activos.

Otras formas de interacción

En pacientes sin insuficiencia renal, el uso concomitante de drospirenona e inhibidores de la ECA o AINEs no mostró un efecto significativo sobre los niveles séricos de potasio en datos publicados. No ha sido estudiado el uso concomitante de Slinda con antagonistas de la aldosterona o diuréticos ahorradores de potasio. En este caso, debe monitorizarse el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento.

Al igual que con otros anticonceptivos hormonales, durante el tratamiento con carbón activado, la absorción de Slinda puede reducirse y en consecuencia también la eficacia anticonceptiva. En estas circunstancias, pueden aplicarse las recomendaciones para los casos de olvido de la toma de algún comprimido.

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede afectar a los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como los parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), p. ej. la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones de lípidos/lipoproteínas, los parámetros del metabolismo de los hidratos de carbono y los parámetros de la coagulación y la fibrinólisis.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Cómo tomar Slinda

Se debe tomar un comprimido diariamente durante 28 días consecutivos: un comprimido blanco activo diariamente durante los primeros 24 días y un comprimido verde inactivo diariamente durante los 4 días siguientes. Los comprimidos deben tomarse todos los días aproximadamente a la misma hora de forma que el intervalo entre dos comprimidos sea siempre de 24 horas. Los comprimidos deben tomarse en el orden que se indica en el blíster. Se proporcionan pegatinas marcadas con los 7 días de la semana. La mujer debe elegir la pegatina que comienza con el día en que empieza a tomar los comprimidos y pegarla en el blíster.

El primer comprimido del tratamiento se tomará el primer día de la menstruación. La toma de comprimidos es continua. Debe iniciarse el siguiente envase inmediatamente después de terminar el envase anterior, sin una interrupción en la toma diaria de comprimidos.

Cómo se debe empezar a tomar Slinda

Si no se ha usado ningún anticonceptivo hormonal anteriormente (en el mes anterior)

Los comprimidos se empezarán a tomar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la hemorragia menstrual). Si lo hace de esta manera, no se requieren medidas anticonceptivas adicionales.

Tras un aborto en el primer trimestre

Después de un aborto en el primer trimestre se recomienda empezar a tomar Slinda inmediatamente. En tal caso, no es necesario que tome medidas anticonceptivas adicionales.

Tras el parto o un aborto en el segundo trimestre

El tratamiento anticonceptivo con Slinda después del parto puede iniciarse antes de que vuelvan las menstruaciones. Si han transcurrido más de 21 días, debe descartarse el embarazo y se debe usar un método anticonceptivo adicional durante la primera semana.

Para sustituir a un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico)

La mujer debe empezar a tomar Slinda preferiblemente el día después de tomar el último comprimido activo (el último comprimido que contiene principios activos) de su AOC previo o el día de la extracción de su anillo vaginal o parche transdérmico. En estos casos, no es necesario usar un método anticonceptivo adicional.

La mujer también podría empezar a tomar Slinda a más tardar al día siguiente del periodo habitual sin comprimidos, sin parche, sin anillo o de comprimidos de placebo del anticonceptivo hormonal combinado anterior, pero durante los primeros 7 días de toma de los comprimidos se recomienda utilizar un método de barrera adicional.

Para sustituir a un método basado exclusivamente en progestágenos (píldora de progestágenos solos, inyección, implante) o a un sistema intrauterino liberador de progestágenos (SIU)

La mujer puede sustituir la píldora de progestágenos solos por Slinda cualquier día y debe comenzar a tomar Slinda el día siguiente. Si se trata de un implante o un SIU, la mujer puede empezar a tomar Slinda el mismo día de su retirada. Si se trata de un inyectable, el día que corresponda la siguiente inyección.

Procedimiento a seguir si se olvida la toma de algún comprimido

Si la mujer se retrasa menos de 24 horas en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva no se ve reducida. La mujer debe tomar el comprimido tan pronto como se acuerde y debe tomar los comprimidos siguientes a la hora habitual.

Si se retrasa más de 24 horas en la toma de algún comprimido, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La pauta a seguir en caso de olvido de comprimidos se rige por estas dos normas básicas:

1. Nunca se debe suspender la toma de comprimidos durante más de 7 días.
2. Se requiere tomar los comprimidos de forma ininterrumpida durante 7 días para conseguir una supresión adecuada del eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

En consecuencia, en la práctica diaria se puede aconsejar lo siguiente:

- Semana 1

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos siguientes a su hora habitual. Además, durante los 7

días siguientes debe utilizar un método de barrera, como un preservativo. Si la mujer ha mantenido relaciones sexuales en los 7 días previos al olvido del comprimido, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos hayan sido olvidados y cuanto más cerca estén del intervalo usual de toma de comprimidos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo.

- **Semana 2**

La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos siguientes a su hora habitual. Siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la mujer haya tomado los comprimidos correctamente, no es necesario utilizar medidas anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si ha olvidado tomar más de un comprimido, se le debe aconsejar que tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

- **Semana 3**

El riesgo de reducción de la fiabilidad anticonceptiva es inminente debido a la cercanía del intervalo de 4 días sin toma de comprimidos. No obstante, ajustando el calendario de toma de comprimidos aún se puede prevenir la reducción de la protección anticonceptiva. Por consiguiente, si sigue una de las dos opciones siguientes, no necesitará adoptar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado la mujer haya tomado todos los comprimidos correctamente. Si este no es el caso, se debe aconsejar a la mujer que siga la primera de estas dos opciones, y que además tome precauciones anticonceptivas adicionales durante los 7 días siguientes.

1. La mujer debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos siguientes a su hora habitual. El siguiente envase debe iniciarse tan pronto como se termine el envase actual, es decir, no debe dejarse ningún día sin tomar los comprimidos entre los envases. Probablemente no haya una hemorragia por privación hasta el final del segundo envase, pero puede presentarse manchado o hemorragia intermenstrual en los días de toma de comprimidos.

2. También se puede parar la toma de los comprimidos del envase actual. Entonces la mujer debe estar durante un intervalo de 4 días como máximo sin tomar comprimidos, incluidos los días en que olvidó el/los comprimidos, y posteriormente continuar con el siguiente envase.

Si la mujer olvida tomar varios comprimidos y posteriormente no presenta hemorragia por privación en el primer intervalo normal sin toma de comprimidos, se debe considerar la posibilidad de embarazo.

Consejos en caso de trastornos gastrointestinales

En caso de alteraciones gastrointestinales graves (por ejemplo, vómitos o diarrea), la absorción puede no ser completa, y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales.

Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido, se debe tomar un nuevo comprimido (sustitutivo) lo antes posible. El nuevo comprimido se debe tomar, si es posible, no más de 12 horas después de la hora habitual en que se toman los comprimidos. Si han transcurrido más de 12 horas, se deberán seguir los consejos referentes al olvido de la toma de comprimidos, "Procedimiento a seguir si se olvida la toma de algún comprimido". Si la usuaria no desea cambiar su esquema normal de toma de comprimidos, debe tomar el/los comprimido/s adicionales necesarios de otro envase.

La seguridad y eficacia de Slinda en mujeres adolescentes (desde la menarquia hasta los 18 años) no ha sido aún establecida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181048753
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181048753

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar el análisis estadístico del estudio clínico fase III anexado con el comparador activo (desogestrel).

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe explicar para el estudio fase II allegado, por qué al no encontrar diferencias con la dosis probada de 2.8 mg decide proponer la concentración de referencia de 4 mg,

teniendo en cuenta los riesgos de la drospirenona los cuales se incrementarían a mayores dosis.

Así mismo, la Sala solicita se allegue información de seguridad a más largo plazo dada la alerta de seguridad emitida por el Invima en el siguiente enlace:

https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/info-seguridad/DROSPIRENONA%20-%20PROFESIONALES%20DE%20LA%20SALUD.pdfU

3.1.6.3 TIVICAY 10mg TIVICAY 25 mg

Expediente : 20132056
Radicado : 2017116894 / 20181033791
Fecha : 22/02/2018
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A

Composición:

Cada tableta contiene 10 mg de Dolutegravir (como Dolutegravir sódico)
Cada tableta contiene 25 mg de Dolutegravir (como Dolutegravir sódico).

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV)-1 en combinación con otros agentes antirretrovirales en adultos y niños mayores de 6 años de edad

Contraindicaciones: TIVICAY está contraindicado en combinación con dofetilide o pilsicainida.

TIVICAY está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a dolutegravir o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con inhibidores de integrasas, incluyendo TIVICAY, las cuales se caracterizaron por erupción, hallazgos constitucionales, y algunas veces, disfunción orgánica, incluyendo lesión hepática. Suspenda TIVICAY y otros agentes sospechosos de inmediato si desarrolla signos

o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, sin limitarse a, erupción severa o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia, angioedema). Debe monitorearse el estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas, así como iniciar el tratamiento adecuado. El retraso para suspender el tratamiento con TIVICAY u otros agentes sospechosos después del inicio de la hipersensibilidad puede ocasionar una reacción que ponga en riesgo la vida

Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes infectados con HIV con deficiencia inmune severa al iniciar el tratamiento antirretroviral (ART), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones asintomáticas u oportunistas residuales, y causar condiciones clínicas serias, o agravamiento de los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses de iniciado el ART. Los ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones por micobacterias generalizadas y/o focales y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin demora, y debe iniciarse tratamiento cuando sea necesario. También se ha reportado que ocurren trastornos autoinmunes (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) en el escenario del síndrome de reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo de inicio es más variable, y puede ocurrir muchos meses después de iniciado el tratamiento, y algunas veces, puede tener una presentación atípica.

Se observaron aumentos de las pruebas de función hepática consistentes con el síndrome de reconstitución inmune en algunos pacientes co infectados con hepatitis B y/o C al momento de iniciar el tratamiento con TIVICAY. Se recomienda el monitoreo de las pruebas de función hepática en pacientes con co infección por hepatitis B y/o C. Debe tenerse especial cuidado al iniciar o mantener un tratamiento eficaz contra la hepatitis B (relacionado con los lineamientos del tratamiento) al iniciar un tratamiento basado en dolutegravir en pacientes co infectados por hepatitis B.

Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciben TIVICAY o cualquier otro tratamiento antirretroviral, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por HIV. Por lo tanto, los pacientes deben mantenerse bajo observación clínica estrecha a cargo de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con HIV.

Transmisión de la infección

Debe advertirse a los pacientes que no se ha comprobado que los tratamientos antirretrovirales actuales, incluyendo TIVICAY, eviten el riesgo de la transmisión del HIV a otros a través de contacto sexual o contaminación de la sangre. El paciente debe continuar manteniendo precauciones.

Interacción farmacológica

Debe tenerse precaución al co administrar medicamentos (tanto con o sin receta) que puedan modificar la exposición de Tivicay, o medicamentos que puedan sufrir un cambio en su exposición por efecto de Tivicay.

La dosis recomendada de Tivicay para adultos es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con etravirina (sin inhibidores de proteasa potenciados), efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir, o rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y hierba de San Juan. En pacientes pediátricos, la dosis una vez al día basada en el peso corporal debe administrarse dos veces al día.

Tivicay no debe co administrarse con antiácidos que contienen cationes polivalentes. Se recomienda que se administre Tivicay 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes.

Se recomienda administrar Tivicay 2 horas antes ó 6 horas después de tomar suplementos de calcio o hierro, o alternativamente, administrados con alimentos.

Tivicay incrementó las concentraciones de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina al iniciar y detener la coadministración de dolutegravir con metformina para mantener el control glucémico.

Reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos

Las reacciones adversas al fármaco (ADR) identificadas en un análisis de los datos agrupados de los estudios clínicos de Fase IIb y Fase III, se enlistan abajo mediante clase de sistema orgánico MedDRA y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$) y muy raras ($< 1/10,000$), incluyendo reportes aislados.

Reacciones adversas

Trastornos del sistema inmune	Poco comunes	Hipersensibilidad
	Poco comunes	Síndrome de reconstitución inmune
Trastornos psiquiátricos	Comunes	Insomnio
	Comunes	Sueños anormales
	Común	Depresión
	Poco común	Ideación suicida o intento de suicidio (particularmente en pacientes con historia de depresión o padecimientos psiquiátricos)
Trastornos del sistema nervioso	Muy comunes	Cefalea
	Comunes	Mareo
Trastornos gastrointestinales	Muy comunes	Náusea
	Muy comunes	Diarrea
	Comunes	Vómito
	Comunes	Flatulencia
	Comunes	Dolor abdominal superior
	Comunes	Dolor abdominal
	Comunes	Malestar abdominal
Trastornos hepatobiliares	Poco comunes	Hepatitis
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Comunes	Erupción
	Comunes	Prurito
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Comunes	Fatiga

El perfil de seguridad fue similar en poblaciones de pacientes vírgenes a tratamiento, en los pacientes con tratamiento previo (y vírgenes a integrasas), y en pacientes resistentes a integrasas.

Cambios de laboratorio

Ocurrieron aumentos de creatinina sérica en la primera semana de tratamiento con TIVICAY, los cuales se mantuvieron estables durante 48 semanas. En pacientes vírgenes a tratamiento, se observó un cambio medio desde la basal de 9.96 $\mu\text{mol/L}$ (rango: -53 $\mu\text{mol/L}$ a 54.8 $\mu\text{mol/L}$) después de 48 semanas de tratamiento. Los aumentos de creatinina fueron comparables según el NRTI de base, y fueron similares en pacientes con tratamiento previo. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes, ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular.

Se observaron aumentos leves de la bilirrubina total (sin ictericia clínica) en los grupos de dolutegravir y raltegravir (pero no con efavirenz) en el programa. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes, ya que probablemente reflejan la competición entre dolutegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía de eliminación común (UGT1A1).

Con el tratamiento con dolutegravir, también se han reportado aumentos asintomáticos de creatina fosfoquinasa (CPK), principalmente asociados con ejercicio.

Población pediátrica

En base a los datos limitados en niños y adolescentes (6 a menos de 18 años de edad), no se observaron tipos adicionales de reacciones adversas distintas a las observadas en la población adulta.

Co infección con Hepatitis B o C

En los estudios de Fase III, se permitió reclutar pacientes con co infección por hepatitis B y/o C, siempre y cuando sus pruebas de función hepática en la basal no excedieran 5 veces el límite superior de lo normal (ULN). En general, el perfil de seguridad en pacientes co infectados con hepatitis B y/o C, fue similar al observado en pacientes sin co infección por hepatitis B o C, aunque las tasas de anomalías de AST y ALT fueron más altas en el subgrupo con co infección por hepatitis B y/o C en todos los grupos de tratamiento. Se observaron aumentos en las pruebas de función hepática consistentes con el síndrome de reconstitución inmune en algunos sujetos con co infección por hepatitis B y/o C al iniciar el tratamiento con TIVICAY, particularmente en aquellos cuyo tratamiento anti hepatitis B fue suspendido.

Interacciones:

Efecto de dolutegravir sobre la farmacocinética de otros agentes

In vitro, dolutegravir no demostró un efecto directo, ni inhibición leve ($IC_{50} > 50 \mu M$) de las enzimas del citocromo P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridina bifosfato glucuronosil transferasa (UGT)1A1 o UGT2B7, o de los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MRP2 o MRP4. In vitro, dolutegravir no indujo a CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. In vivo, dolutegravir no tiene un efecto sobre midazolam, un sustrato del CYP3A4. En base a estos datos, no se espera que TIVICAY afecte la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de estas enzimas o transportadores (ej., transcriptasa reversa e inhibidores de proteasas, abacavir, zidovudina, maraviroc, analgésicos opioides, antidepresivos, estatinas,

antifúngicos azólicos, inhibidores de la bomba de protones, agentes contra la disfunción eréctil, aciclovir, valaciclovir, sitagliptina, adefovir).

En estudios de interacción farmacológica, dolutegravir no tuvo un efecto relevante sobre la farmacocinética de los siguientes: tenofovir, ritonavir, metadona, efavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, etravirina, fosamprenavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, daclatasvir y anticonceptivos orales que contienen norelgestinato y etinil estradiol.

In vitro, dolutegravir inhibió al transportador renal 2 de cationes orgánicos (OCT2) ($IC_{50} = 1.93 \mu M$), bombas de exclusión multidroga y toxinas (MATE por sus siglas en inglés) 1 ($IC_{50} = 6.34 \mu M$) y MATE2-K ($IC_{50} = 24.8 \mu M$). La exposición a dolutegravir administrado in vivo, tiene un bajo potencial de afectar el transporte de los sustratos del MATE2-K in vivo. In vivo, dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los fármacos en los que la excreción es dependiente de OCT2 o MATE1 (dofetilide, pilsicainida o metformina).

In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores basolaterales renales: el anión transportador orgánico (OAT) 1 ($IC_{50} = 2.12 \mu M$) y el OAT3 ($IC_{50} = 1.97 \mu M$). Sin embargo, in vivo, dolutegravir no tuvo un efecto notable en la farmacocinética de los sustratos OAT tenofovir y para-aminohipurato, y por lo tanto tuvo baja propensión a causar interacciones medicamentosas vía inhibición de los transportadores OAT.

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de dolutegravir

Dolutegravir se elimina principalmente mediante el metabolismo del UGT1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp, y BCRP; por lo tanto, los fármacos que inducen dichas enzimas o transportadores pueden, en teoría, disminuir la concentración plasmática de dolutegravir y disminuir el efecto terapéutico de TIVICAY.

La co administración de Tivicay y otros fármacos que inhiben a UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, y/o Pgp, puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir.

In vitro, dolutegravir no es un sustrato de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos humanos (OATP)1B1, OATP1B3 u OCT1; por lo tanto, no se espera que los fármacos que modulan únicamente estos transportadores afecten la concentración plasmática de dolutegravir.

Efavirenz, etravirina, nevirapine, rifampicina, carbamazepina y tipranavir combinados con ritonavir, disminuyeron, cada uno, las concentraciones plasmáticas de dolutegravir de forma significativa, y se requiere ajustar la dosis de TIVICAY a 50 mg dos veces al día. El efecto de etravirina fue mitigado por la co administración de los inhibidores del CYP3A4 lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir y se espera que sea mitigado por atazanavir/ritonavir. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de dolutegravir cuando se co administra con etravirina y con lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, o atazanavir/ritonavir. Otro inductor, fosamprenavir combinado con ritonavir, disminuyó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir, pero no requiere un ajuste de la dosis de Tivicay. Un estudio de interacción farmacológica con el inhibidor del UGT1A1, atazanavir, no resultó en un aumento clínicamente significativo en las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. Tenofovir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, prednisona, rifabutina, daclatasvir y omeprazol, no tuvieron un efecto, o presentaron un efecto mínimo sobre la farmacocinética de dolutegravir, por lo que no se requiere ajustar la dosis de Tivicay cuando se co administra con estos fármacos.

Las interacciones farmacológicas seleccionadas se muestran en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** Las recomendaciones están basadas en los estudios de interacción farmacológica o en interacciones predichas debido a la magnitud esperada de la interacción, y al potencial de eventos adversos serios o de pérdida de eficacia.

Interacciones farmacológicas

Clase del Fármaco Concomitante: Nombre del Fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Agentes Antivirales Anti HIV-1		
Inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido: Etravirine (ETR) sin inhibidores de proteasa potenciados	Dolutegravir↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% ETR ↔	Etravirine sin inhibidores de proteasa potenciados disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de TIVICAY para adultos es 50 mg dos veces al día cuando se coadministre con etravirina sin inhibidores de proteasa potenciados. En pacientes pediátricos, la dosis una vez al día basada en el peso corporal debe administrarse dos veces al día. TIVICAY no debe utilizarse con etravirina sin la coadministración de darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir en pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de proteasa: Lopinavir/ritonavir + Etravirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir y etravirina no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. No es necesario ningún ajuste a la dosis.
Inhibidor de proteasa: Darunavir/ritonavir + etravirina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	Darunavir/ritonavir y etravirina no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. No es necesario ningún ajuste a la dosis.
Inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido: Efavirenz (EFV)	Dolutegravir↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% EFV ↔	Efavirenz disminuyó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. La dosis recomendada de TIVICAY para adultos es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con efavirenz. En pacientes pediátricos, la dosis una vez al día basada en el peso corporal debe administrarse dos veces al día. Cuando sea posible deben usarse combinaciones alternativas que no incluyan efavirenz en pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido: Nevirapine	Dolutegravir↓	La co administración con nevirapine tiene el potencial de disminuir la concentración plasmática de dolutegravir debido a inducción enzimática, lo cual no ha sido estudiado. Probablemente el efecto de

			nevirapine sobre la exposición a dolutegravir es similar o menor al de efavirenz. La dosis recomendada de TIVICAY para adultos es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con nevirapine. En pacientes pediátricos, la dosis una vez al día basada en el peso corporal debe administrarse dos veces al día. Cuando sea posible deben usarse combinaciones alternativas que no incluyan nevirapine en pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de proteasas (PI): Atazanavir (ATV)	Dolutegravir↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% ATV ↔		Atazanavir aumentó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasas: Atazanavir/ritonavir (ATV/RTV)	Dolutegravir↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% ATV ↔ RTV ↔		Atazanavir/ritonavir aumentó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasas: Tipranavir/ritonavir (TPV/RTV)	Dolutegravir↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% TPV ↔ RTV ↔		Tipranavir/ritonavir disminuyen las concentraciones de dolutegravir. La dosis recomendada de TIVICAY para adultos es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con tipranavir/ritonavir. En pacientes pediátricos, la dosis una vez al día basada en el peso corporal debe administrarse dos veces al día. Cuando sea posible deben usarse combinaciones alternativas que no incluyan tipranavir/ritonavir en pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de proteasas: Fosamprenavir/ritonavir (FPV+/RTV)	Dolutegravir↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% FPV ↔ RTV ↔		Fosamprenavir/ritonavir disminuyen las concentraciones de dolutegravir, pero en base a datos limitados, no ocasionó disminución de la eficacia en los estudios de Fase III. No es necesario ajustar la dosis en pacientes vírgenes a INI. Cuando sea posible deben usarse combinaciones alternativas que no incluyan fosamprenavir/ ritonavir en pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de proteasas:	Dolutegravir↔		Esta interacción no ha sido estudiada.

Nelfinavir		Aunque es un inhibidor del CYP3A4, en base a los datos de otros inhibidores, no se espera un aumento. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasas: Lopinavir/ritonavir (LPV+RTV)	DTG ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ C _τ ↓ 6% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir no cambia la concentración plasmática de dolutegravir en una forma clínicamente relevante. No es necesario ajustar dosis.
Inhibidor de proteasas: Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ C _τ ↓ 38%	Darunavir/ritonavir no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de la transcriptasa reversa nucleósido: Tenofovir	Dolutegravir ↔	Tenofovir no cambió la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.
Otros agentes		
Dofetilide Pilsicainida	Dofetilide ↑ Pilsicainida ↑	La co administración de dolutegravir tiene el potencial de aumentar la concentración plasmática de dofetilide o pilsicainida mediante la inhibición del transportador OCT2; la co administración no ha sido estudiada. La co administración de dofetilide o pilsicainida con dolutegravir está contraindicada debido al potencial de toxicidad que ponga en riesgo la vida causada por una concentración elevada de dofetilide o pilsicainida.
Carbamazepina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	La carbamazepina redujo la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de TIVICAY para adultos es 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con carbamazepina. En pacientes pediátricos, la dosis una vez al día basada en el peso corporal debe administrarse dos veces al día. Se deben utilizar alternativas para la carbamazepina en donde sea posible para los pacientes resistentes a INI.
Fenitoína Fenobarbital Hierba de san juan	Dolutegravir ↓	La coadministración con estos inductores metabólicos tiene el potencial de reducir la concentración plasmática de dolutegravir debido a la inducción enzimática y no se ha estudiado. El efecto de estos inductores metabólicos

		sobre la exposición al dolutegravir probablemente es similar a la carbamazepina. La dosis recomendada de TIVICAY para adultos es 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con estos inductores metabólicos. En pacientes pediátricos, la dosis una vez al día basada en el peso corporal debe administrarse dos veces al día. Se deben utilizar combinaciones alternativas que no incluyen estos inductores metabólicos donde sea posible en pacientes resistentes a INI.
Oxcarbazepina	Dolutegravir ↓	No se ha estudiado esta interacción. Aunque es un inductor de CYP3A4, con base en los datos de otros inductores, no se espera una reducción clínicamente significativa en el dolutegravir. No es necesario ningún ajuste a la dosis.
Antiácidos que contienen cationes polivalentes (ej., Mg, Al)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% C ₂₄ ↓ 74%	La co administración de antiácidos que contienen cationes polivalentes disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. Se recomienda que se administre TIVICAY 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos antiácidos que contengan cationes polivalentes.
Suplementos con calcio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39%	Se recomienda que TIVICAY se administre 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos conteniendo calcio. Si se administra con alimentos, TIVICAY puede ser administrado al mismo tiempo que los suplementos con calcio.
Suplementos con hierro	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56%	Se recomienda que TIVICAY se administre 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos conteniendo hierro. Si se administra con alimentos, TIVICAY puede ser administrado al mismo tiempo que los suplementos con hierro.
Metformina	Metformina ↑ Cuando se coadministra con 50 mg QD de dolutegravir: Metformina AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Cuando se coadministra con	La co administración de TIVICAY aumenta la concentración plasmática de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie o suspenda la coadministración de dolutegravir con metformina, para mantener el control glucémico.

	50 mg BID de dolutegravir: Metformina AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	
Rifampicina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72%	Rifampicina disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de TIVICAY para adultos es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con rifampicina. En pacientes pediátricos, la dosis una vez al día basada en el peso corporal debe administrarse dos veces al día. Cuando sea posible deben usarse alternativas a la rifampicina a pacientes resistentes a INI.
Anticonceptivos orales (Ethinilestradiol (EE) y Norgestromina (NGMN))	Efecto de dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% C _τ ↑ 2% Efecto de dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11% C _τ ↓ 7%	Dolutegravir no cambió las concentraciones plasmáticas de etinil estradiol y norgestromina en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis de anticonceptivos orales cuando se co administran con TIVICAY.
Metadona	Efecto de dolutegravir: Metadona ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _τ ↓ 1%	Dolutegravir no cambió las concentraciones plasmáticas de metadona en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis de metadona cuando se co administra con TIVICAY.
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir no cambió la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. Dolutegravir no cambió la concentración plasmática de daclatasvir. No es necesario ningún ajuste de la dosis.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

El tratamiento con tivicay debe ser iniciado por un médico con experiencia en el manejo de la infección por hiv.

Tivicay puede tomarse con o sin alimentos.

Método de administración

Adultos

Pacientes infectados con hiv-1 sin resistencia a la clase integrasa

La dosis recomendada de tivicay es de 50 mg una vez al día.

Pacientes infectados con hiv-1 con resistencia a la clase integrasa (documentada o sospechada clínicamente)

La dosis recomendada de tivicay es de 50 mg dos veces al día. La decisión para usar tivicay en tales pacientes debe basarse en el patrón de resistencia a la integrasa.

Adolescentes

En pacientes que no han sido tratados previamente con un inhibidor de integrasas, (12 a menos de 18 años de edad y con peso mayor o igual a 40 kg), la dosis recomendada de tivicay es de 50 mg una vez al día.

No existen suficientes datos para recomendar una dosis de tivicay en adolescentes resistentes a inhibidores de integrasas menores de 18 años de edad.

Niños

En pacientes infectados con hiv-1 sin resistencia a la clase de la integrasa, la dosis recomendada de tivicay en niños (de 6 a menores de 12 años de edad) está determinada de acuerdo al peso corporal del niño. Las dosis recomendadas de acuerdo al peso corporal se presentan en la tabla siguiente.

Dosis recomendadas en pediatría

Peso corporal (kg)	Dosis
15 a menos de 20	20 mg una vez al día (Tomado en dos tabletas de 10 mg)
20 a menos de 30	25 mg una vez al día
30 a menos de 40	35 mg una vez al día (Tomado en una tableta de 25 mg y una tableta de 10 mg)
40 o mas	50 mg una vez al día

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017014914 emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.1.6.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto versión GDS 08//IPI08 (Julio 2016)
- Información para prescribir versión GDS 08//IPI08 (Julio 2016)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2017 SEM, numeral 3.1.6.3., 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 tableta contiene 10 mg de Dolutegravir (como Dolutegravir sódico)

Cada tableta contiene 25 mg de Dolutegravir (como Dolutegravir sódico).

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV)-1 en combinación con otros agentes antirretrovirales en adultos y niños mayores de 6 años de edad

Contraindicaciones: TIVICAY está contraindicado en combinación con dofetilide o pilsicainida.

TIVICAY está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a dolutegravir o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad con inhibidores de integrasas, incluyendo TIVICAY, las cuales se caracterizaron por erupción, hallazgos constitucionales, y algunas veces, disfunción orgánica, incluyendo lesión hepática. Suspenda TIVICAY y otros agentes sospechosos de inmediato si desarrolla signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo, sin limitarse a, erupción severa o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, dolor muscular o articular, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, edema facial, hepatitis, eosinofilia,

angioedema). Debe monitorearse el estado clínico, incluyendo las aminotransferasas hepáticas, así como iniciar el tratamiento adecuado. El retraso para suspender el tratamiento con TIVICAY u otros agentes sospechosos después del inicio de la hipersensibilidad puede ocasionar una reacción que ponga en riesgo la vida

Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes infectados con HIV con deficiencia inmune severa al iniciar el tratamiento antirretroviral (ART), puede surgir una reacción inflamatoria a infecciones asintomáticas u oportunistas residuales, y causar condiciones clínicas serias, o agravamiento de los síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses de iniciado el ART. Los ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones por micobacterias generalizadas y/o focales y neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (*P. carinii*). Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado sin demora, y debe iniciarse tratamiento cuando sea necesario. También se ha reportado que ocurren trastornos autoinmunes (como enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) en el escenario del síndrome de reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo de inicio es más variable, y puede ocurrir muchos meses después de iniciado el tratamiento, y algunas veces, puede tener una presentación atípica.

Se observaron aumentos de las pruebas de función hepática consistentes con el síndrome de reconstitución inmune en algunos pacientes co infectados con hepatitis B y/o C al momento de iniciar el tratamiento con TIVICAY. Se recomienda el monitoreo de las pruebas de función hepática en pacientes con co infección por hepatitis B y/o C. Debe tenerse especial cuidado al iniciar o mantener un tratamiento eficaz contra la hepatitis B (relacionado con los lineamientos del tratamiento) al iniciar un tratamiento basado en dolutegravir en pacientes co infectados por hepatitis B.

Infecciones oportunistas

Los pacientes que reciben TIVICAY o cualquier otro tratamiento antirretroviral, aún pueden desarrollar infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por HIV. Por lo tanto, los pacientes deben mantenerse bajo observación clínica estrecha a cargo de médicos con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades asociadas con HIV.

Transmisión de la infección

Debe advertirse a los pacientes que no se ha comprobado que los tratamientos antirretrovirales actuales, incluyendo TIVICAY, eviten el riesgo de la transmisión del HIV a otros a través de contacto sexual o contaminación de la sangre. El paciente debe continuar manteniendo precauciones.

Interacción farmacológica

Debe tenerse precaución al co administrar medicamentos (tanto con o sin receta) que puedan modificar la exposición de Tivicay, o medicamentos que puedan sufrir un cambio en su exposición por efecto de Tivicay.

La dosis recomendada de Tivicay para adultos es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con etravirina (sin inhibidores de proteasa potenciados), efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir, o rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y hierba de San Juan. En pacientes pediátricos, la dosis una vez al día basada en el peso corporal debe administrarse dos veces al día.

Tivicay no debe co administrarse con antiácidos que contienen cationes polivalentes. Se recomienda que se administre Tivicay 2 horas antes o 6 horas después de estos agentes.

Se recomienda administrar Tivicay 2 horas antes ó 6 horas después de tomar suplementos de calcio o hierro, o alternativamente, administrados con alimentos.

Tivicay incrementó las concentraciones de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina al iniciar y detener la coadministración de dolutegravir con metformina para mantener el control glucémico.

Reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos

Las reacciones adversas al fármaco (ADR) identificadas en un análisis de los datos agrupados de los estudios clínicos de Fase IIb y Fase III, se enlistan abajo mediante clase de sistema orgánico MedDRA y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco comunes ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$) y muy raras ($< 1/10,000$), incluyendo reportes aislados.

Reacciones adversas

Trastornos del sistema inmune	Poco comunes	Hipersensibilidad
	Poco comunes	Síndrome de reconstitución inmune
Trastornos psiquiátricos	Comunes	Insomnio
	Comunes	Sueños anormales
	Común	Depresión
	Poco común	Ideación suicida o intento de suicidio (particularmente en pacientes con historia de depresión o padecimientos psiquiátricos)
Trastornos del sistema nervioso	Muy comunes	Cefalea
	Comunes	Mareo
Trastornos gastrointestinales	Muy comunes	Náusea
	Muy comunes	Diarrea
	Comunes	Vómito
	Comunes	Flatulencia
	Comunes	Dolor abdominal superior
	Comunes	Dolor abdominal
	Comunes	Malestar abdominal
Trastornos hepatobiliares	Poco comunes	Hepatitis
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Comunes	Erupción
	Comunes	Prurito
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Comunes	Fatiga

El perfil de seguridad fue similar en poblaciones de pacientes vírgenes a tratamiento, en los pacientes con tratamiento previo (y vírgenes a integrasas), y en pacientes resistentes a integrasas.

Cambios de laboratorio

Ocurrieron aumentos de creatinina sérica en la primera semana de tratamiento con TIVICAY, los cuales se mantuvieron estables durante 48 semanas. En pacientes vírgenes a tratamiento, se observó un cambio medio desde la basal de 9.96 $\mu\text{mol/L}$ (rango: -53 $\mu\text{mol/L}$ a 54.8 $\mu\text{mol/L}$) después de 48 semanas de tratamiento. Los aumentos de creatinina fueron comparables según el NRTI de base, y fueron similares en pacientes con tratamiento previo. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes, ya que no reflejan un cambio en la tasa de filtración glomerular.

Se observaron aumentos leves de la bilirrubina total (sin ictericia clínica) en los grupos de dolutegravir y raltegravir (pero no con efavirenz) en el programa. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes, ya que probablemente reflejan la competición entre dolutegravir y la bilirrubina no conjugada por una vía de eliminación común (UGT1A1).

Con el tratamiento con dolutegravir, también se han reportado aumentos asintomáticos de creatina fosfoquinasa (CPK), principalmente asociados con ejercicio.

Población pediátrica

En base a los datos limitados en niños y adolescentes (6 a menos de 18 años de edad), no se observaron tipos adicionales de reacciones adversas distintas a las observadas en la población adulta.

Co infección con Hepatitis B o C

En los estudios de Fase III, se permitió reclutar pacientes con co infección por hepatitis B y/o C, siempre y cuando sus pruebas de función hepática en la basal no excedieran 5 veces el límite superior de lo normal (ULN). En general, el perfil de seguridad en pacientes co infectados con hepatitis B y/o C, fue similar al observado en pacientes sin co infección por hepatitis B o C, aunque las tasas de anomalías de AST y ALT fueron más altas en el subgrupo con co infección por hepatitis B y/o C en todos los grupos de tratamiento. Se observaron aumentos en las pruebas de función hepática consistentes con el síndrome de reconstitución inmune en algunos sujetos con co infección por hepatitis B y/o C al iniciar el tratamiento con TIVICAY, particularmente en aquellos cuyo tratamiento anti hepatitis B fue suspendido.

Interacciones:

Efecto de dolutegravir sobre la farmacocinética de otros agentes

In vitro, dolutegravir no demostró un efecto directo, ni inhibición leve ($IC_{50} > 50 \mu M$) de las enzimas del citocromo P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridina bifosfato glucuronosil transferasa (UGT)1A1 o UGT2B7, o de los transportadores Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MRP2 o MRP4. In vitro, dolutegravir no indujo a CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. In vivo, dolutegravir no tiene un efecto sobre midazolam, un sustrato del CYP3A4. En base a estos datos, no se espera que TIVICAY afecte la farmacocinética de los fármacos que son sustratos de estas enzimas o transportadores (ej., transcriptasa reversa e inhibidores de

proteasas, abacavir, zidovudina, maraviroc, analgésicos opioides, antidepresivos, estatinas, antifúngicos azólicos, inhibidores de la bomba de protones, agentes contra la disfunción eréctil, aciclovir, valaciclovir, sitagliptina, adefovir).

En estudios de interacción farmacológica, dolutegravir no tuvo un efecto relevante sobre la farmacocinética de los siguientes: tenofovir, ritonavir, metadona, efavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, etravirina, fosamprenavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, daclatasvir y anticonceptivos orales que contienen norelgestinato y etinil estradiol.

In vitro, dolutegravir inhibió al transportador renal 2 de cationes orgánicos (OCT2) ($IC_{50} = 1.93 \mu M$), bombas de exclusión multidroga y toxinas (MATE por sus siglas en inglés) 1 ($IC_{50} = 6.34 \mu M$) y MATE2-K ($IC_{50} = 24.8 \mu M$). La exposición a dolutegravir administrado in vivo, tiene un bajo potencial de afectar el transporte de los sustratos del MATE2-K in vivo. In vivo, dolutegravir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los fármacos en los que la excreción es dependiente de OCT2 o MATE1 (dofetilide, pilsicainida o metformina).

In vitro, dolutegravir inhibió los transportadores basolaterales renales: el anión transportador orgánico (OAT) 1 ($IC_{50} = 2.12 \mu M$) y el OAT3 ($IC_{50} = 1.97 \mu M$). Sin embargo, in vivo, dolutegravir no tuvo un efecto notable en la farmacocinética de los sustratos OAT tenofovir y para-aminohipurato, y por lo tanto tuvo baja propensión a causar interacciones medicamentosas vía inhibición de los transportadores OAT.

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de dolutegravir

Dolutegravir se elimina principalmente mediante el metabolismo del UGT1A1. Dolutegravir también es un sustrato de UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp, y BCRP; por lo tanto, los fármacos que inducen dichas enzimas o transportadores pueden, en teoría, disminuir la concentración plasmática de dolutegravir y disminuir el efecto terapéutico de TIVICAY.

La co administración de Tivicay y otros fármacos que inhiben a UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, y/o Pgp, puede aumentar la concentración plasmática de dolutegravir.

In vitro, dolutegravir no es un sustrato de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos humanos (OATP)1B1, OATP1B3 u OCT1; por lo tanto,

no se espera que los fármacos que modulan únicamente estos transportadores afecten la concentración plasmática de dolutegravir.

Efavirenz, etravirina, nevirapine, rifampicina, carbamazepina y tipranavir combinados con ritonavir, disminuyeron, cada uno, las concentraciones plasmáticas de dolutegravir de forma significativa, y se requiere ajustar la dosis de TIVICAY a 50 mg dos veces al día. El efecto de etravirina fue mitigado por la co administración de los inhibidores del CYP3A4 lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir y se espera que sea mitigado por atazanavir/ritonavir. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de dolutegravir cuando se co administra con etravirina y con lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, o atazanavir/ritonavir. Otro inductor, fosamprenavir combinado con ritonavir, disminuyó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir, pero no requiere un ajuste de la dosis de Tivicay. Un estudio de interacción farmacológica con el inhibidor del UGT1A1, atazanavir, no resultó en un aumento clínicamente significativo en las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. Tenofovir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, rilpivirina, boceprevir, telaprevir, prednisona, rifabutina, daclatasvir y omeprazol, no tuvieron un efecto, o presentaron un efecto mínimo sobre la farmacocinética de dolutegravir, por lo que no se requiere ajustar la dosis de Tivicay cuando se co administra con estos fármacos.

Las interacciones farmacológicas seleccionadas se muestran en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.. Las recomendaciones están basadas en los estudios de interacción farmacológica o en interacciones predichas debido a la magnitud esperada de la interacción, y al potencial de eventos adversos serios o de pérdida de eficacia.**

Interacciones farmacológicas

Clase del Fármaco Concomitante: Nombre del Fármaco	Efecto sobre la concentración de dolutegravir o del fármaco concomitante	Comentario clínico
Agentes Antivirales Anti HIV-1		
Inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido: Etravirine (ETR) sin inhibidores de proteasa potenciados	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% ETR ↔	Etravirine sin inhibidores de proteasa potenciados disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de TIVICAY para adultos es 50 mg dos veces al día cuando se coadministre con etravirina sin inhibidores de proteasa potenciados. En pacientes pediátricos, la dosis una vez al día basada en el peso corporal debe administrarse dos veces al día. TIVICAY no debe utilizarse con etravirina sin la co administración de darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir en pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de proteasa: Lopinavir/ritonavir + Etravirina	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir y etravirina no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. No es necesario ningún ajuste a la dosis.
Inhibidor de proteasa: Darunavir/ritonavir + etravirina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	Darunavir/ritonavir y etravirina no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. No es necesario ningún ajuste a la dosis.
Inhibidor de la transcriptasa reversa no nucleósido: Efavirenz (EFV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% EFV ↔	Efavirenz disminuyó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. La dosis recomendada de TIVICAY para adultos es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con efavirenz. En pacientes pediátricos, la dosis una vez al día basada en el peso corporal debe administrarse dos veces al día. Cuando sea posible deben usarse combinaciones alternativas que no incluyan efavirenz en pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de la	Dolutegravir ↓	La co administración con nevirapine

transcriptasa reversa no nucleósido: Nevirapine		tiene el potencial de disminuir la concentración plasmática de dolutegravir debido a inducción enzimática, lo cual no ha sido estudiado. Probablemente el efecto de nevirapine sobre la exposición a dolutegravir es similar o menor al de efavirenz. La dosis recomendada de TIVICAY para adultos es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con nevirapine. En pacientes pediátricos, la dosis una vez al día basada en el peso corporal debe administrarse dos veces al día. Cuando sea posible deben usarse combinaciones alternativas que no incluyan nevirapine en pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de proteasas (PI): Atazanavir (ATV)	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% ATV ↔	Atazanavir aumentó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasas: Atazanavir/ritonavir (ATV/RTV)	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% ATV ↔ RTV ↔	Atazanavir/ritonavir aumentó las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasas: Tipranavir/ritonavir (TPV/RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% TPV ↔ RTV ↔	Tipranavir/ritonavir disminuyen las concentraciones de dolutegravir. La dosis recomendada de TIVICAY para adultos es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con tipranavir/ritonavir. En pacientes pediátricos, la dosis una vez al día basada en el peso corporal debe administrarse dos veces al día. Cuando sea posible deben usarse combinaciones alternativas que no incluyan tipranavir/ritonavir en pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de proteasas: Fosamprenavir/ritonavir (FPV+/RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49%	Fosamprenavir/ritonavir disminuyen las concentraciones de dolutegravir, pero en base a datos limitados, no ocasionó disminución de la eficacia

	FPV RTV ↔	↔	en los estudios de Fase III. No es necesario ajustar la dosis en pacientes vírgenes a INI. Cuando sea posible deben usarse combinaciones alternativas que no incluyan fosamprenavir/ ritonavir en pacientes resistentes a INI.
Inhibidor de proteasas: Nelfinavir	Dolutegravir ↔		Esta interacción no ha sido estudiada. Aunque es un inhibidor del CYP3A4, en base a los datos de otros inhibidores, no se espera un aumento. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de proteasas: Lopinavir/ritonavir (LPV+RTV)	DTG AUC ↓ C _{max} C _τ ↓ 6% LPV RTV ↔	↔ 4% ↔ ↔	Lopinavir/ritonavir no cambia la concentración plasmática de dolutegravir en una forma clínicamente relevante. No es necesario ajustar dosis.
Inhibidor de proteasas: Darunavir/ritonavir	Dolutegravir AUC ↓ C _{max} ↓ C _τ ↓ 38%	↓ 22% 11%	Darunavir/ritonavir no cambiaron la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidor de la transcriptasa reversa nucléosido: Tenofovir	Dolutegravir ↔		Tenofovir no cambió la concentración plasmática de dolutegravir a un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis.
Otros agentes			
Dofetilide Pilsicainida	Dofetilide ↑ Pilsicainida ↑		La co administración de dolutegravir tiene el potencial de aumentar la concentración plasmática de dofetilide o pilsicainida mediante la inhibición del transportador OCT2; la co administración no ha sido estudiada. La co administración de dofetilide o pilsicainida con dolutegravir está contraindicada debido al potencial de toxicidad que ponga en riesgo la vida causada por una concentración elevada de dofetilide o pilsicainida.
Carbamazepina	Dolutegravir AUC ↓ C _{max} ↓ C _τ ↓ 73%	↓ 49% 33%	La carbamazepina redujo la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de TIVICAY para adultos es 50 mg dos veces al día cuando se

			coadministra con carbamazepina. En pacientes pediátricos, la dosis una vez al día basada en el peso corporal debe administrarse dos veces al día. Se deben utilizar alternativas para la carbamazepina en donde sea posible para los pacientes resistentes a INI.
Fenitoína Fenobarbital Hierba de san juan	Dolutegravir ↓		La coadministración con estos inductores metabólicos tiene el potencial de reducir la concentración plasmática de dolutegravir debido a la inducción enzimática y no se ha estudiado. El efecto de estos inductores metabólicos sobre la exposición al dolutegravir probablemente es similar a la carbamazepina. La dosis recomendada de TIVICAY para adultos es 50 mg dos veces al día cuando se coadministra con estos inductores metabólicos. En pacientes pediátricos, la dosis una vez al día basada en el peso corporal debe administrarse dos veces al día. Se deben utilizar combinaciones alternativas que no incluyen estos inductores metabólicos donde sea posible en pacientes resistentes a INI.
Oxcarbazepina	Dolutegravir ↓		No se ha estudiado esta interacción. Aunque es un inductor de CYP3A4, con base en los datos de otros inductores, no se espera una reducción clínicamente significativa en el dolutegravir. No es necesario ningún ajuste a la dosis.
Antiácidos que contienen cationes polivalentes (ej., Mg, Al)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% C ₂₄ ↓ 74%		La co administración de antiácidos que contienen cationes polivalentes disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. Se recomienda que se administre TIVICAY 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos antiácidos que contengan cationes polivalentes.
Suplementos con calcio	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39%		Se recomienda que TIVICAY se administre 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos conteniendo calcio. Si se administra

		con alimentos, TIVICAY puede ser administrado al mismo tiempo que los suplementos con calcio.
Suplementos con hierro	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 57% C₂₄ ↓ 56%	Se recomienda que TIVICAY se administre 2 horas antes o 6 horas después de tomar productos conteniendo hierro. Si se administra con alimentos, TIVICAY puede ser administrado al mismo tiempo que los suplementos con hierro.
Metformina	Metformina ↑ Cuando se coadministra con 50 mg QD de dolutegravir: Metformina ↑ 79% AUC ↑ 66% Cuando se coadministra con 50 mg BID de dolutegravir: Metformina ↑ 145 % AUC ↑ 111% C_{max} ↑	La co administración de TIVICAY aumenta la concentración plasmática de metformina. Se debe considerar un ajuste de la dosis de metformina cuando se inicie o suspenda la coadministración de dolutegravir con metformina, para mantener el control glucémico.
Rifampicina	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 43% C_τ ↓ 72%	Rifampicina disminuyó la concentración plasmática de dolutegravir. La dosis recomendada de TIVICAY para adultos es de 50 mg dos veces al día cuando se co administra con rifampicina. En pacientes pediátricos, la dosis una vez al día basada en el peso corporal debe administrarse dos veces al día. Cuando sea posible deben usarse alternativas a la rifampicina a pacientes resistentes a INI.
Anticonceptivos orales (Ethinilestradiol (EE) y Norgestromina (NGMN))	Efecto de dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C_{max} ↓ 1% C_τ ↑ 2% Efecto de dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↓ 11% C_τ ↓ 7%	Dolutegravir no cambió las concentraciones plasmáticas de etinil estradiol y norgestromina en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis de anticonceptivos orales cuando se co administran con TIVICAY.
Metadona	Efecto de dolutegravir: Metadona ↔	Dolutegravir no cambió las concentraciones plasmáticas de

	AUC ↓ 2% C_{max} ↔ 0% C_τ ↓ 1%	metadona en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis de metadona cuando se co administra con TIVICAY.
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C_{max} ↑ 29% C_τ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir no cambió la concentración plasmática de dolutegravir en un grado clínicamente relevante. Dolutegravir no cambió la concentración plasmática de daclatasvir. No es necesario ningún ajuste de la dosis.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

El tratamiento con tivicay debe ser iniciado por un médico con experiencia en el manejo de la infección por hiv.

Tivicay puede tomarse con o sin alimentos.

Método de administración

Adultos

Pacientes infectados con hiv-1 sin resistencia a la clase integrasa

La dosis recomendada de tivicay es de 50 mg una vez al día.

Pacientes infectados con hiv-1 con resistencia a la clase integrasa (documentada o sospechada clínicamente)

La dosis recomendada de tivicay es de 50 mg dos veces al día. La decisión para usar tivicay en tales pacientes debe basarse en el patrón de resistencia a la integrasa.

Adolescentes

En pacientes que no han sido tratados previamente con un inhibidor de integrasas, (12 a menos de 18 años de edad y con peso mayor o igual a 40 kg), la dosis recomendada de tivicay es de 50 mg una vez al día.

No existen suficientes datos para recomendar una dosis de tivicay en adolescentes resistentes a inhibidores de integrasas menores de 18 años de edad.

Niños

En pacientes infectados con hiv-1 sin resistencia a la clase de la integrasa, la dosis recomendada de tivicay en niños (de 6 a menores de 12 años de edad) está determinada de acuerdo al peso corporal del niño. Las dosis recomendadas de acuerdo al peso corporal se presentan en la tabla siguiente.

Dosis recomendadas en pediatría

Peso corporal (kg)	Dosis
15 a menos de 20	20 mg una vez al día (Tomado en dos tabletas de 10 mg)
20 a menos de 30	25 mg una vez al día
30 a menos de 40	35 mg una vez al día (Tomado en una tableta de 25 mg y una tableta de 10 mg)
40 o mas	50 mg una vez al día

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 4.1.3.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión GDS 08//IPI08 (Julio 2016) y la información para prescribir versión GDS 08//IPI08 (Julio 2016)

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 MON.IYOT 131 (74-18500 MBq) SOLUCIÓN ORAL MON.IYOT 131 (0.37 - 7400 MBq) CAPSULAS

Expediente : 20141938
 Radicado : 20181045294
 Fecha : 09/03/2018
 Interesado : Selig de Colombia S.A.

Composición:

Cada mL contiene 74-18500 MBq de Yoduro de sodio, Na¹³¹

Cada cápsula contiene 0.37 – 7400 MBq de Yoduro de sodio, Na¹³¹

Forma farmacéutica:

Cápsulas orales de yoduro de sodio-131 radioactivo.

Solución oral de yoduro de sodio-131 radioactivo.

Indicaciones:**Para terapia:**

- ü Cáncer de tiroides.
- ü Bocio nodular tóxico.
- ü Enfermedades tóxicas del bocio difuso.
- ü Hipertiroidismo.
- ü Para diagnóstico este es usado para el scanner de la tiroides

Contraindicaciones:

El I-131 está contraindicado en pacientes embarazadas y en lactancia. Por lo tanto, el embarazo debe ser identificado antes de su aplicación. Sin embargo, en los casos en los que los beneficios potenciales son mayores que los daños potenciales, puede administrarse a las mujeres durante el embarazo y la lactancia.

Precauciones y advertencias:

Los radiofármacos solo deben ser administrados por los médico especialistas en medicina nuclear en centros de medicina nuclear.

- ü Los nutrientes con alto contenido de yodo tales como la sal yodada, productos de mar, repollo, etc., reducen la tasa de retención del yodo radioactivo en la glándula tiroides. Entonces los alimentos que contienen yodo no deben ser consumidos en 2-3 semanas antes de comenzar la terapia de I-131
- ü Otros fármacos/pruebas: los exámenes realizados poco tiempo antes de la terapia por ejemplo, los exámenes realizados con sustancias de radio contraste deben ser informados a los profesionales.
- ü Otras enfermedades: diarrea o vómito: como el yodo radioactivo también estará presente en las heces y en el vómito, esto incrementa el riesgo de contaminación radioactiva. Además, el yodo radioactivo descargado de esta manera también disminuirá la eficiencia de la terapia.
- ü Terapia anti tiroides y beta bloqueadores tales como propranolol debe ser administrada antes y después de la terapia para evitar el deterioro de la

función de la tiroides para los pacientes que tienen enfermedades cardíacas junto con terapia de hipertiroidismo.

Reacciones adversas:

Enfermedades endocrinas:

El yoduro de sodio puede causar que el hipertiroidismo existente sea más severo o la crisis tirotóxica dentro de los 2-10 días siguientes a la aplicación dependiendo de la demolición de los folículos tiroideos causados por la aplicación de I-131. En casos muy raros, se observó hipertiroidismo temporal después de la terapia de carcinomas funcionales de tiroides.

Sistema respiratorio:

Neumonía y fibrosis pulmonar fue observado en pacientes con metástasis pulmonar cuando se aplicó I-131 en altas dosis para terapia de cáncer de tiroides.

El estrechamiento traqueal, tiroiditis y la inflamación traqueal donde también se desarrollan la estenosis pueden surgir temporalmente de 1-3 días después de la aplicación de terapia de I-131 a altas dosis.

Enfermedades gastrointestinales:

Esto puede generalmente causar enfermedades gastrointestinales en la primera hora o en los siguientes días a la aplicación de altas dosis de radioactividad. La tasa de ocurrencia de trastornos tales como vómito y náuseas es 67%. Estos efectos adversos pueden ser prevenidos fácilmente con terapia sistémica. El riesgo de contaminación en el caso de vómito debería ser tomado en cuenta.

Hinchazón y dolor en glándulas salivares, pérdida parcial de la degustación e inflamación de la glándula salival acompañado de sequedad en la boca pueden ocurrir. La frecuencia de ocurrencia de estos efectos no deseados es el 10% cuando se toman precauciones, y 60% cuando no se toman precauciones. Generalmente, la inflamación de las glándulas salivales se cura por sí mismas o con terapia antiinflamatoria. Pero, dependiendo de la dosificación, la pérdida permanente de la degustación y posteriormente la caída de los dientes puede ocurrir.

Interacciones:

- ü Fármacos utilizados para terapias anti tiroides tales como carbimazol, propiltiouracilo.
- ü Componentes que contiene yodo tales como amiodarona y componentes de yodo que son aplicados de forma tópica.

ü Fenilbutazona, salicilatos, esteroides, nitroprusiato de sodio, benzodiazepinas, anticoagulantes, antihistamínicos, fármacos antiparasitarios, penicilina, sulfonamidas, tolutamina y tiopental no deben ser usados por 1-4 semanas

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis de aplicación debe ser determinada de acuerdo con el paciente y a los hallazgos clínicos por la persona (Especialista en Medicina Nuclear) que realiza la aplicación clínica.

En general:

50 – 1110 MBq para terapia de hipertiroidismo.

1.8 – 7.4 MBq para terapia de cáncer de tiroides se recomienda como la cantidad de I-131.

Administración para el propósito de diagnóstico:

Las siguientes dosis son utilizadas para pacientes adultos (70kg).

ü Estudio de captación de tiroides: 0.2 – 3.7 MBq.

ü Después de la ablación tiroidea (para metástasis y restos de tiroides): dosis máxima 400 MBq.

ü Para imagen de tiroides: 7.4 – 11 MBq.

El scanner generalmente es completado en 4 horas y repetido entre 18 – 24 horas. Sin embargo, los estudios de gammagrafía son realizados en 72 horas.

Condición de venta: Uso Institucional

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

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

Composición:

Cada mL contiene 74-18500 MBq de Yoduro de sodio, Na131

Cada cápsula contiene 0.37 – 7400 MBq de Yoduro de sodio, Na131

Forma farmacéutica:

Cápsulas orales de yoduro de sodio-131 radioactivo.

Solución oral de yoduro de sodio-131 radioactivo.

Indicaciones:

Para terapia:

- ü **Cáncer de tiroides.**
- ü **Bocio nodular tóxico.**
- ü **Enfermedades tóxicas del bocio difuso.**
- ü **Hipertiroidismo.**
- ü **Para diagnóstico este es usado para el scanner de la tiroides**

Contraindicaciones:

El I-131 está contraindicado en pacientes embarazadas y en lactancia. Por lo tanto, el embarazo debe ser identificado antes de su aplicación. Sin embargo, en los casos en los que los beneficios potenciales son mayores que los daños potenciales, puede administrarse a las mujeres durante el embarazo y la lactancia.

Precauciones y advertencias:

Los radiofármacos solo deben ser administrados por los médicos especialistas en medicina nuclear en centros de medicina nuclear.

- ü **Los nutrientes con alto contenido de yodo tales como la sal yodada, productos de mar, repollo, etc., reducen la tasa de retención del yodo radioactivo en la glándula tiroides. Entonces los alimentos que contienen yodo no deben ser consumidos en 2-3 semanas antes de comenzar la terapia de I-131**
- ü **Otros fármacos/pruebas: los exámenes realizados poco tiempo antes de la terapia por ejemplo, los exámenes realizados con sustancias de radio contraste deben ser informados a los profesionales.**
- ü **Otras enfermedades: diarrea o vómito: como el yodo radioactivo también estará presente en las heces y en el vómito, esto incrementa el riesgo de contaminación radioactiva. Además, el yodo radioactivo descargado de esta manera también disminuirá la eficiencia de la terapia.**
- ü **Terapia anti tiroides y beta bloqueadores tales como propranolol debe ser administrada antes y después de la terapia para evitar el deterioro de la función de la tiroides para los pacientes que tienen enfermedades cardíacas junto con terapia de hipertiroidismo.**

Reacciones adversas:

Enfermedades endocrinas:

El yoduro de sodio puede causar que el hipertiroidismo existente sea más severo o la crisis tirotóxica dentro de los 2-10 días siguientes a la aplicación dependiendo de la demolición de los folículos tiroideos causados por la aplicación de I-131. En casos muy raros, se observó hipertiroidismo temporal después de la terapia de carcinomas funcionales de tiroides.

Sistema respiratorio:

Neumonía y fibrosis pulmonar fue observado en pacientes con metástasis pulmonar cuando se aplicó I-131 en altas dosis para terapia de cáncer de tiroides.

El estrechamiento traqueal, tiroiditis y la inflamación traqueal donde también se desarrollan la estenosis pueden surgir temporalmente de 1-3 días después de la aplicación de terapia de I-131 a altas dosis.

Enfermedades gastrointestinales:

Esto puede generalmente causar enfermedades gastrointestinales en la primera hora o en los siguientes días a la aplicación de altas dosis de radioactividad. La tasa de ocurrencia de trastornos tales como vómito y náuseas es 67%. Estos efectos adversos pueden ser prevenidos fácilmente con terapia sistémica. El riesgo de contaminación en el caso de vómito debería ser tomado en cuenta.

Hinchazón y dolor en glándulas salivares, pérdida parcial de la degustación e inflamación de la glándula salival acompañado de sequedad en la boca pueden ocurrir. La frecuencia de ocurrencia de estos efectos no deseados es el 10% cuando se toman precauciones, y 60% cuando no se toman precauciones. Generalmente, la inflamación de las glándulas salivales se cura por sí mismas o con terapia antiinflamatoria. Pero, dependiendo de la dosificación, la pérdida permanente de la degustación y posteriormente la caída de los dientes puede ocurrir.

Interacciones:

- ü Fármacos utilizados para terapias anti tiroides tales como carbimazol, propiltiouracilo.
- ü Componentes que contiene yodo tales como amiodarona y componentes de yodo que son aplicados de forma tópica.
- ü Fenilbutazona, salicilatos, esteroides, nitroprusiato de sodio, benzodiacepinas, anticoagulantes, antihistamínicos, fármacos

antiparasitarios, penicilina, sulfonamidas, tolutamina y tiopental no deben ser usados por 1-4 semanas

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis de aplicación debe ser determinada de acuerdo con el paciente y a los hallazgos clínicos por la persona (Especialista en Medicina Nuclear) que realiza la aplicación clínica.

En general:

50 – 1110 MBq para terapia de hipertiroidismo.

1.8 – 7.4 MBq para terapia de cáncer de toroides se recomienda como la cantidad de I-131.

Administración para el propósito de diagnóstico:

Las siguientes dosis son utilizadas para pacientes adultos (70kg).

ü Estudio de captación de tiroides: 0.2 – 3.7 MBq.

ü Después de la ablación tiroidea (para metástasis y restos de tiroides): dosis máxima 400 MBq.

ü Para imagen de tiroides: 7.4 – 11 MBq.

El scanner generalmente es completado en 4 horas y repetido entre 18 – 24 horas. Sin embargo, los estudios de gammagrafía son realizados en 72 horas.

Condición de venta: Uso Institucional

Norma farmacológica: 9.1.12.0.N10

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

3.1.6.5. NEUMOTROPIO

Expediente : 20132185

Radicado : 2017118277

Fecha : 18/08/2017

Interesado : Exeltis S.A.S.

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

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

Forma farmacéutica: Cápsulas duras para inhalación

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

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

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

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

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

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

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

de los ensayos clínicos y pueden verse afectados por el mecanismo de acción anticolinérgico.

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

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

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

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

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

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

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

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

La frecuencia se define utilizando el siguiente convenio:

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

Clasificación por Órganos y Sistemas /Término preferente MedDRA	Frecuencia
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u> Deshidratación	No conocida
<u>Trastornos del sistema nervioso</u> Mareo Cefalea Alteraciones del gusto Insomnio	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente
<u>Trastornos oculares</u> Visión borrosa Glaucoma Aumento de la presión intraocular	Poco frecuente Rara Poco frecuente
<u>Trastornos cardíacos</u> Fibrilación auricular Taquicardia supraventricular Taquicardia Palpitaciones	Poco frecuente Rara Rara Poco frecuente
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u> Faringitis Disfonía Tos Broncoespasmo Epistaxis Laringitis Sinusitis	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara
<u>Trastornos gastrointestinales</u> Sequedad de boca Reflujo gastroesofágico Estreñimiento Candidiasis orofaríngea Obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico Gingivitis Glositis Disfagia Estomatitis Náuseas Caries dental	Frecuente Poco frecuente 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 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.

3.1.9.2 DEXILANT® 30 MG DEXILANT® 60 MG

Expediente : 20050924 / 20060384
Radicado : 20181039631 / 20181039632
Fecha : 02/03/2018
Interesado : Takeda S.A.S.

Composición:

Cada cápsula de liberación retardada contiene 30mg de Dexlansoprazol
Cada cápsula de liberación retardada contiene 60mg de Dexlansoprazol

Forma farmacéutica: Cápsula de liberación retardada

Indicaciones:

Dexilant®, está indicado para la cicatrización y alivio de la sintomatología de todos los grados de esofagitis erosiva. Una vez obtenida la cicatrización, también está indicado para mantener al paciente libre de recurrencias y en el tratamiento de la acidez gástrica o pirosis (diurna y nocturna), asociada con la enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. Se han reportado casos de hipersensibilidad y anafilaxia con dexilant®. Nefritis intersticial aguda ha sido reportada con otros inhibidores de la bomba de protones (ibps), incluyendo lansoprazol.

Nuevas precauciones y advertencias

Neoplasia gástrica

La respuesta sintomática a dexlansoprazol no excluye la presencia de neoplasia gástrica maligna.

Nefritis intersticial aguda

Ha sido observada en pacientes que toman ibps incluyendo lansoprazol. Nefritis intersticial aguda puede ocurrir en cualquier momento durante la terapia con ibps y es generalmente atribuida a una reacción de hipersensibilidad idiopática. Descontinúe dexilant® si se desarrolla nefritis intersticial aguda.

Deficiencia de cianocobalamina (vitamina b12)

El tratamiento diario con medicamentos inhibidores del ácido por un periodo largo de tiempo (más de 3 años), puede conducir a la malabsorción de cianocobalamina (vitamina b12) causada por hipo- o aclorhidria. Reportes poco comunes de deficiencia de cianocobalamina que ocurre durante la terapia con inhibidores del ácido han sido reportados en la literatura. Este diagnóstico debe ser considerado si se observan síntomas consistentes con deficiencia de cianocobalamina.

Diarrea asociada a clostridium difficile

La terapia con ibps como dexilant®, puede estar asociada con un mayor riesgo de diarrea asociada con clostridium difficile, especialmente en pacientes hospitalizados. Debe considerarse este diagnóstico para la diarrea que no mejora.

Los pacientes deben usar la dosis más baja y la duración más corta de la terapia con ibps apropiada para las condiciones que se están tratando.

Fractura de hueso

Varios estudios observacionales sugieren que la terapia con inhibidores de la bomba de protones (IBP) en quienes recibieron dosis altas, definidas como múltiples dosis diarias y a largo plazo (un año o más) pueden estar asociadas con un mayor riesgo de fracturas relacionadas con osteoporosis (cadera, muñeca o columna vertebral). Los pacientes deben usar la dosis más baja y la duración más corta de la terapia con IBPS apropiada para las condiciones que se están tratando.

Los pacientes con riesgo de fracturas relacionadas con osteoporosis deben ser manejados con precaución.

Hipomagnesemia:

Hipomagnesemia sintomática y asintomática ha sido reportada rara vez en pacientes tratados con ibp durante al menos tres meses (en la mayoría de los casos después de un año de terapia). Los eventos adversos serios incluyen tetania, arritmias y convulsiones. En la mayoría de los pacientes, el tratamiento de la hipomagnesemia requirió el reemplazo con magnesio y la discontinuación del IBP.

En pacientes que requieran tratamientos prolongados o que utilicen IBP con medicamentos como digoxina o algunos diuréticos, se recomienda monitorear los niveles de magnesio antes de iniciar el tratamiento con IBP y periódicamente.

Uso concomitante con metotrexato

La literatura sugiere que el uso concomitante de ibps con metotrexato (sobre todo a dosis altas) puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o sus metabolitos, lo que puede dar lugar a toxicidad por metotrexato. En la administración de dosis altas de metotrexato puede considerarse un retiro temporal del IBP en algunos pacientes.

Este producto contiene sacarosa, administrar con precaución en pacientes con diabetes.

Advertencia: este producto no debe utilizarse en pacientes con intolerancia a la sacarosa.

Solicitud: El interesado 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 interacciones
- Inserto versión CCDS 7.0
- Información para prescribir versión CCDS 7.0

Nueva dosificación:

Indicaciones terapéuticas	Posología y término terapéutico
Cicatrización de todos los grados de EE	La dosis recomendada es de 60 mg/día hasta 8 semanas
Mantenimiento de la cicatrización de EE	La dosis recomendada es de 30 mg/día*
Tratamiento de acidez gástrica o pirosis asociada con ERGE no erosiva sintomática	La dosis recomendada es de 30 mg/día durante 4 semanas

* En pacientes con esofagitis erosiva moderada o grave, se puede usar una dosis de mantenimiento de 60 mg.

Poblaciones de pacientes especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de los pacientes con insuficiencia renal.

Función hepática deteriorada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A).

Considere una dosis diaria máxima de 30 mg para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B). No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh Clase C).

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los ingredientes activos o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

Fractura de hueso:

La terapia con IBP puede asociarse con un mayor riesgo de fracturas relacionadas con la osteoporosis de la cadera, muñeca o columna vertebral. El riesgo de fractura aumentó en los pacientes que recibieron dosis elevadas, definidas como dosis diarias múltiples, y terapia a largo plazo con IBP (un año o más).

Clostridium Difficile:

La terapia con IBP puede estar asociada con un mayor riesgo de infección por *Clostridium difficile*.

Hipomagnesemia:

La hipomagnesemia rara vez se ha informado en pacientes tratados con IBP durante al menos tres meses (en la mayoría de los casos después de un año de tratamiento). Los eventos adversos serios incluyen tetania, arritmias y convulsiones.}

Influencia en la absorción de vitamina B-12:

El tratamiento diario con medicamentos supresores de ácido durante un período de tiempo prolongado (varios años) puede provocar malabsorción de cianocobalamina (vitamina B-12) causada por hipoclorhidria o aclorhidria. La deficiencia de cianocobalamina debe considerarse en pacientes con condiciones hipersecretoras patológicas que requieren tratamiento a largo plazo, individuos con reservas corporales reducidas o factores de riesgo para la absorción reducida de vitamina B-12 (como los ancianos) con terapia a largo plazo o si se observan síntomas clínicos relevantes.

Interferencia con pruebas de laboratorio:

El aumento del nivel de cromogranina A (CgA) puede interferir con las investigaciones de los tumores neuroendócrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones debe suspenderse 14 días antes de las mediciones de CgA.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS):

Los inhibidores de la bomba de protones se asocian en casos raros con la aparición de lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS). Si se producen lesiones, especialmente en áreas de la piel expuestas al sol, y si van acompañadas de artralgias, el paciente debe buscar ayuda médica con prontitud y el profesional de la salud debe considerar detener el producto.

Inhibidores de la proteasa del VIH:

No se recomienda la administración concomitante de dexlansoprazol con los inhibidores de la proteasa del VIH cuya absorción depende del pH ácido intragástrico, como atazanavir, nelfinavir; debido a una reducción significativa en su biodisponibilidad.

Metotrexato:

El uso concomitante con dosis altas de metotrexato puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, lo que posiblemente conduce a toxicidades por metotrexato.

Malignidad gástrica:

La respuesta sintomática al dexlansoprazol no excluye la presencia de malignidad gástrica.

Este producto contiene sacarosa, administrar con precaución en pacientes con diabetes.

Advertencia: Este producto no debe utilizarse en pacientes con intolerancia a la sacarosa.

Nuevas interacciones:

Efectos del dexlansoprazol en otros medicamentos.

Medicamentos con farmacocinética de absorción dependiente del pH:

El dexlansoprazol puede interferir con la absorción de otros medicamentos cuando el pH gástrico es un determinante importante de la biodisponibilidad oral.

Inhibidores de la proteasa del VIH:

No se recomienda la administración concomitante de dexlansoprazol con los inhibidores de la proteasa del VIH cuya absorción depende del pH ácido intragástrico como atazanavir, nelfinavir; debido a una reducción significativa en su biodisponibilidad.

Metotrexato:

El uso concomitante con dosis altas de metotrexato puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, lo que posiblemente conduce a toxicidades por metotrexato.

Clopidogrel:

La administración concomitante de dexlansoprazol y clopidogrel en sujetos sanos puede disminuir las concentraciones plasmáticas de clopidogrel y en algunos casos podría ser necesario ajustar la dosis de clopidogrel cuando se administra con una dosis aprobada de dexlansoprazol.

Warfarina:

La administración concomitante de dexlansoprazol 90 mg y warfarina 25 mg no afectó a la farmacocinética de warfarina ni a la razón internacional normalizada (INR). Sin embargo, ha habido informes de aumento de la INR y del tiempo de

protrombina en pacientes que reciben PPI y warfarina concomitantemente. Los aumentos en la INR y el tiempo de protrombina pueden provocar sangrado anormal e incluso la muerte. Los pacientes tratados con dexlansoprazol y warfarina concomitantemente pueden necesitar un control para detectar aumentos en la INR y el tiempo de protrombina.

Tacrolimus:

La administración concomitante de dexlansoprazol y tacrolimus puede aumentar los niveles de tacrolimus en sangre, especialmente en pacientes trasplantados que son metabolizadores intermedios o lentos de CYP2C19.

Efectos de otros medicamentos en dexlansoprazol

Medicamentos que inhiben o inducen el CYP2C19:

Los inhibidores de CYP2C19, como la fluvoxamina, probablemente aumentarían la exposición sistémica de dexlansoprazol. Los inductores de CYP2C19 pueden disminuir la exposición sistémica al dexlansoprazol.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar las razones por la cual no es necesario ajustar la dosis de los pacientes con insuficiencia renal.

3.1.9.3 TECTA 20 mg TABLETA CON CUBIERTA ENTÉRICA TECTA 40 mg TABLETAS

Expediente : 20035774 / 20035776
Radicado : 20181039626 / 20181039629
Fecha : 02/03/2018
Interesado : Takeda S.A.S.

Composición:

Cada tableta de liberación retardada contiene 20mg de Pantoprazol Magnésico

Cada tableta de liberación retardada contiene 40mg de Pantoprazol Magnésico

Forma farmacéutica:

Tableta de liberación retardada

Indicaciones: el pantoprazol magnésico dihidratado tecta®, está indicado en el tratamiento de enfermedades en donde se requiere reducir la producción diaria de ácido gástrico tales como:

Enfermedad no erosiva por reflujo gastroesofágico (e.g. Pirosis, dolor al Deglutar asociado a regurgitación) enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) grados i-iv savary/miller, prevención de recaídas de esofagitis por reflujo y terapia de mantenimiento de largo plazo, ERGE nocturno, manifestaciones extraesofágicas de ERGE, esofagitis por reflujo gastroesofágico pediátrico (grados ic/ii vandenplas) hernia hiatal, lesiones refractarias a tratamiento con antagonista h2, úlcera gástrica y duodenal, enfermedades asociadas a úlceras pépticas asociadas a Infección por helicobacter pylori que requieren de erradicación (está Infección requiere de tratamiento adicional con antibióticos), control del Síndrome de Zollinger-Ellison, gastritis erosiva, gastritis medicamentosa (por aines y otros), duodenitis aguda y crónica, dispepsia funcional, como profilaxis de broncoaspiración previo a cirugía (síndrome de Mendelson).

Contraindicaciones:

Inhibidores de la proteasa hiv:

No se recomienda la coadministración de pantoprazol con inhibidores de la proteasa del hiv para los que la absorción depende del pH intragástrico ácido, tales como atazanavir, nelfinavir; debido a la reducción significativa en su biodisponibilidad.

Metotrexato:

El uso concomitante con dosis altas de metotrexato puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, lo que puede dar lugar a la toxicidad de metotrexato.

Malignidad gástrica:

La respuesta sintomática al pantoprazol no excluye la presencia de malignidad gástrica.

Influencia sobre la absorción de la vitamina b-12:

El tratamiento diario con cualquier medicamento que suprime el ácido durante un período prolongado de tiempo (varios años) puede conducir a la mala absorción de cianocobalamina (vitamina b12) causada por hipo o aclorhidria. La deficiencia de cianocobalamina debe ser considerada en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison y otras condiciones de hipersecreción patológicas que requieren tratamiento a largo plazo, las personas con las reservas corporales reducidas o

factores de riesgo para la reducción de la absorción de la vitamina b12 (como los ancianos) en terapias a largo plazo o si se observan síntomas clínicos relevantes.

Interferencia con las pruebas de laboratorio¹:

El aumento del nivel de la cromogranina a (cga) puede interferir con las investigaciones de los tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento inhibidor del bombeo de protones debe interrumpirse 14 días antes de la medición de la cga.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción se han realizado con pantoprazol sódico. No se esperan diferencias en las interacciones entre fármacos entre pantoprazol magnesio y pantoprazol sódico.

El contenido de magnesio de una pastilla de 40 mg es despreciablemente bajo y se encuentra muy por debajo de la cantidad de magnesio que se ingiere con alimentos o suplementos dietéticos.

Fármacos con absorción farmacocinética ph dependiente:*

El pantoprazol puede interferir con la absorción de otros fármacos en donde el ph gástrico es un determinante importante de la biodisponibilidad oral

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones.
- Inserto versión CCDS 3.0

Nueva Dosificación

Adultos y adolescentes de 12 años y mayores:

Esofagitis por reflujo

La dosis recomendada es una tableta de 40 mg de pantoprazol por día. En casos individuales, la dosis puede duplicarse (aumentar a 80 mg de pantoprazol

diariamente) especialmente cuando no ha habido respuesta a otro tratamiento. Por lo general, se requiere un período de 4 semanas para el tratamiento de la esofagitis por reflujo. Si esto no es suficiente, generalmente se logrará la curación en 4 semanas más.

Adultos:

Tratamiento de úlcera gástrica

La dosis recomendada es una tableta de 40 mg de pantoprazol por día. En casos individuales, la dosis puede duplicarse (aumentar a 80 mg de pantoprazol diariamente) especialmente cuando no ha habido respuesta a otro tratamiento. Por lo general, se requiere un período de 4 semanas para el tratamiento de úlcera gástrica. Si esto no es suficiente, generalmente se logrará la curación en 4 semanas más.

Tratamiento de úlcera duodenal

La dosis recomendada es una tableta de 40 mg de pantoprazol por día. En casos individuales, la dosis puede duplicarse (aumentar a 80 mg de pantoprazol diariamente) especialmente cuando no ha habido respuesta a otro tratamiento. Una úlcera duodenal generalmente cura dentro de 2 semanas. Si un período de tratamiento de 2 semanas no es suficiente, se logrará la curación en casi todos los casos dentro de otras 2 semanas.

Erradicación de H. Pylori en combinación con antibióticos apropiados¹

En pacientes con H. pylori positivos con úlceras gástricas y duodenales, se debe lograr la erradicación del germen mediante terapia de combinación. Deben tenerse en cuenta las directrices locales oficiales (por ejemplo, recomendaciones nacionales) sobre la resistencia bacteriana y el uso y la prescripción adecuados de agentes antibacterianos.

La terapia de primera línea recomendada para la erradicación de H. pylori es la siguiente;

- a) 40 mg a 80 mg de pantoprazol al día
- + dos veces al día, 1000 mg de amoxicilina
- + dos veces al día 250-500 mg de claritromicina

Según el patrón de resistencia a los antibióticos y el nivel de erradicación, se pueden administrar tabletas de pantoprazol (40 mg - 80 mg dos veces al día) con antibióticos alternativos (p. ej., metronidazol, tinidazol con o sin sales de bismuto) según las recomendaciones o directrices nacionales para la erradicación de H. pylori.

La terapia combinada para la erradicación de la infección por *H. pylori* generalmente se implementa durante 7 días en general y puede prolongarse por otros 7 días hasta una duración total de hasta dos semanas. Si, para asegurar la curación de las úlceras, está indicado un tratamiento adicional con pantoprazol, se deben considerar las recomendaciones de dosis para úlceras duodenales y gástricas.

Síndrome de Zollinger-Ellison y otras condiciones hipersecretoras patológicas

Para el tratamiento a largo plazo del síndrome de Zollinger-Ellison y otras condiciones hipersecretoras patológicas, los pacientes deben comenzar su tratamiento con una dosis diaria de 80 mg (2 tabletas de pantoprazol 40 mg). Después de eso, la dosis se puede aumentar o disminuir según sea necesario usando medidas de secreción de ácido gástrico como orientación. Con dosis superiores a 80 mg al día, la dosis debe dividirse y administrarse dos veces al día. Un aumento temporal de la dosis superior a 160 mg de pantoprazol es posible, pero no debe aplicarse más de lo necesario para un control adecuado del ácido.

La duración del tratamiento en el síndrome de Zollinger-Ellison y otras condiciones patológicas hipersecretoras no es limitada y debe adaptarse de acuerdo con las necesidades clínicas.

Poblaciones de pacientes especiales

Pacientes de la tercera edad:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes pediátricos:

No se recomienda el uso de Pantoprazol 40 mg en niños menores de 12 años debido a los datos limitados sobre seguridad y eficacia en este grupo de edad.

Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Pantoprazol 40 mg no se debe utilizar en el tratamiento combinado (por ejemplo, amoxicilina, claritromicina) para la erradicación de *H. pylori* en pacientes con insuficiencia renal, ya que actualmente no hay datos disponibles sobre la eficacia y seguridad de pantoprazol en el tratamiento combinado para estos pacientes.

Insuficiencia hepática:

No debe excederse una dosis diaria de 20 mg de pantoprazol en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pantoprazol 40 mg no debe utilizarse en tratamiento combinado (p. ej. amoxicilina, claritromicina) para la erradicación de *H. pylori* en pacientes con disfunción hepática moderada a grave, ya que actualmente no hay datos disponibles sobre la eficacia y seguridad de pantoprazol en el tratamiento combinado de estos pacientes.

Nuevas Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los ingredientes activos, o a cualquiera de los excipientes del producto.

Nuevas Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

Fractura de hueso:

La terapia con inhibidores de la bomba de protones (IBP) puede estar asociada con un mayor riesgo de fracturas de cadera, muñecas o columna relacionadas con osteoporosis. El riesgo de fractura aumentó en pacientes que recibieron altas dosis, definidas como dosis diarias múltiples y terapia con IBP a largo plazo (un año o más).

Clostridium Difficile:

La terapia con IBP puede estar asociada con un mayor riesgo de infección por *Clostridium difficile*.

Hipomagnesemia:

Ha sido reportada de forma infrecuente en pacientes tratados con IBP durante al menos tres meses (en la mayoría de los casos después de un año de tratamiento). Las consecuencias graves de la hipomagnesemia incluyen tetania, arritmia y convulsiones.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave, las enzimas hepáticas deben controlarse regularmente durante el tratamiento con pantoprazol, particularmente en el uso a largo plazo. En el caso de un aumento de las enzimas hepáticas, el tratamiento debe suspenderse.

Inhibidores de la proteasa del VIH:

No se recomienda la administración concomitante de pantoprazol con los inhibidores de la proteasa del VIH cuya absorción depende del pH ácido intragástrico tales como atazanavir, nelfinavir; debido a una reducción significativa en su biodisponibilidad.

Metotrexato:

El uso concomitante de dosis altas de metotrexato puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, lo que posiblemente origine toxicidades por metotrexato.

Malignidad gástrica:

La respuesta sintomática al pantoprazol no excluye la presencia de malignidad gástrica.

Influencia en la absorción de vitamina B12¹:

El tratamiento diario con cualquier medicamento que suprima el ácido durante un período de tiempo prolongado (varios años) puede llevar a una malabsorción de cianocobalamina (vitamina B12) causada por hipo o achlorhidria. La deficiencia de cianocobalamina debe considerarse en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison y otras condiciones patológicas hipersecretoras que requieren tratamiento a largo plazo, individuos con reservas corporales reducidas o factores de riesgo para la absorción reducida de vitamina B12 (como los ancianos) con terapia a largo plazo o si es relevante se observan síntomas clínicos.

Interferencia con pruebas de laboratorio¹:

El aumento del nivel de cromogranina A (CgA) puede interferir con las investigaciones de los tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones debe suspenderse 14 días antes de las mediciones de CgA.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS) ²

Los inhibidores de la bomba de protones se asocian en casos raros con la aparición de lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS). Si se producen lesiones, especialmente en áreas de la piel expuestas al sol, y si van acompañadas de artralgias, el paciente debe buscar ayuda médica con prontitud y el profesional de la salud debe considerar detener el producto.

Reacciones Adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de ensayos clínicos han demostrado que el pantoprazol magnésico tiene un perfil de seguridad similar al de 40 mg de pantoprazol sódico y, por lo tanto, no se esperan diferencias en las reacciones adversas entre las dos sales. Esto ha sido confirmado por la experiencia poscomercialización con pantoprazol magnésico.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 1 enumera las reacciones adversas notificadas con pantoprazol en estudios clínicos y experiencia posterior a la comercialización. La siguiente convención se usa para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa a medicamentos (RAM) y se basa en las directrices del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS): 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 ($<1 / 10,000$), desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas con pantoprazol en ensayos clínicos y experiencia posterior a la comercialización

Clasificación por órganos y sistemas/frecuencia*	Poco frecuente	Raro	Muy raro	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Agranulocitosis	Trombocitopenia; Leucopenia; Pancitopenia	
Trastornos del sistema inmunitario		Hipersensibilidad (incluyendo reacciones anafilácticas y shock anafiláctico)		
Trastornos metabólicos y nutricionales		Hiperlipidemias; Cambios de peso		Hiponatremia; Hipomagnesemia
Trastornos psiquiátricos	Trastornos del sueño	Depresión	Desorientación	Alucinación; Confusión
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza; Mareo	Trastornos del gusto		
Trastornos oculares		Alteraciones en la visión/visión borrosa		

Trastornos gastrointestinales	Diarrea; Náuseas/vómitos; Distensión e hinchazón abdominal; Estreñimiento; Boca seca; Dolor abdominal y malestar			
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las enzimas hepáticas	Aumento de bilirrubina		Lesión hepatocelular; Ictericia; Falla hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción / exantema / erupción; Prurito	Urticaria; Angioedema		Síndrome de Stevens-Johnson; Síndrome de Lyell; Eritema multiforme; Fotosensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia; Mialgia		Fractura de muñeca, cadera y columna
Trastornos renales y urinarios				Nefritis intersticial
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Ginecomastia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia; Fatiga y malestar general	Aumento de la temperatura corporal; Edema periférico		

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción se han realizado con pantoprazol sódico. No se esperan diferencias en las interacciones medicamentosas entre pantoprazol magnésico y pantoprazol sódico.

El contenido de magnesio de una tableta de 40 mg es insignificamente bajo, y por lo tanto muy inferior a la cantidad de magnesio que se toma con alimentos o suplementos dietarios.

Otros estudios de interacción:

El pantoprazol se metaboliza ampliamente en el hígado a través del sistema enzimático del citocromo P450. La principal vía metabólica es la desmetilación por CYP2C19 y otras vías metabólicas incluyen la oxidación por CYP3A4. Los estudios de interacción con sustancias activas también metabolizadas por estas vías, como carbamazepina, diazepam, glibenclamida, nifedipina fenitoína y un anticonceptivo oral que contiene levonorgestrel y etinilestradiol, no revelaron interacciones clínicamente significativas.

No se puede excluir una interacción de pantoprazol con otros medicamentos o compuestos, que se metabolizan utilizando el mismo sistema enzimático.

Los resultados de una serie de estudios de interacción demuestran que el pantoprazol no afecta el metabolismo de sustancias activas metabolizadas por CYP1A2 (como cafeína, teofilina), CYP2C9 (como piroxicam, diclofenaco, naproxeno), CYP2D6 (como metoprolol), CYP2E1 (como etanol), y no interfiere con la absorción de digoxina relacionada con la p-glucoproteína.

No hubo interacciones con antiácidos administrados concomitantemente. También se han realizado estudios de interacción con la administración de pantoprazol concomitantemente con los respectivos antibióticos (claritromicina, metronidazol, amoxicilina). No se encontraron interacciones clínicamente relevantes.

Efectos de pantoprazol sobre otros medicamentos.

Medicamentos con farmacocinética de absorción dependiente del pH: *

El pantoprazol puede interferir con la absorción de otros medicamentos cuando el pH gástrico es un determinante importante de la biodisponibilidad oral.

Inhibidores de la proteasa del VIH:

No se recomienda la administración concomitante de pantoprazol con los inhibidores de la proteasa del VIH cuya absorción depende del pH ácido intragástrico como atazanavir, nelfinavir; debido a una reducción significativa en su biodisponibilidad.

Metotrexato:

El uso concomitante de dosis altas de metotrexato puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, lo que posiblemente origine toxicidades por metotrexato.

Clopidogrel:

La administración concomitante de pantoprazol y clopidogrel en sujetos sanos no tuvo un efecto clínicamente importante en la exposición al metabolito activo de clopidogrel o la inhibición plaquetaria inducida por clopidogrel. No es necesario ajustar la dosis de clopidogrel cuando se administra con una dosis aprobada de pantoprazol.

Anticoagulantes Cumarínicos (Fenprocumón o Warfarina):

La administración concomitante de pantoprazol con warfarina o fenprocumón no afectó la farmacocinética de warfarina, fenprocumón o el INR. Sin embargo, ha habido informes de aumento de INR y tiempo de protrombina en pacientes que reciben IBP y warfarina o fenprocumón de forma concomitante. Los aumentos en la INR y tiempo de protrombina pueden provocar hemorragias anormales e incluso la muerte. Es posible que los pacientes tratados con pantoprazol y warfarina o fenprocumón requieran un seguimiento para determinar el aumento de la INR y el tiempo de protrombina.

Efectos de otros medicamentos sobre pantoprazol².

Medicamentos que inhiben o inducen el CYP2C19:

Los inhibidores de CYP2C19, como la fluvoxamina, probablemente aumentarían la exposición sistémica del pantoprazol. Los inductores de CYP2C19 pueden disminuir la exposición sistémica al pantoprazol.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Nueva Dosificación

Adultos y adolescentes de 12 años y mayores:

Esofagitis por reflujo

La dosis recomendada es una tableta de 40 mg de pantoprazol por día. En casos individuales, la dosis puede duplicarse (aumentar a 80 mg de pantoprazol diariamente) especialmente cuando no ha habido respuesta a otro tratamiento. Por lo general, se requiere un período de 4 semanas para el tratamiento de la esofagitis por reflujo. Si esto no es suficiente, generalmente se logrará la curación en 4 semanas más.

Adultos:

Tratamiento de úlcera gástrica

La dosis recomendada es una tableta de 40 mg de pantoprazol por día. En casos individuales, la dosis puede duplicarse (aumentar a 80 mg de pantoprazol diariamente) especialmente cuando no ha habido respuesta a otro tratamiento. Por lo general, se requiere un período de 4 semanas para el tratamiento de úlcera gástrica. Si esto no es suficiente, generalmente se logrará la curación en 4 semanas más.

Tratamiento de úlcera duodenal

La dosis recomendada es una tableta de 40 mg de pantoprazol por día. En casos individuales, la dosis puede duplicarse (aumentar a 80 mg de pantoprazol diariamente) especialmente cuando no ha habido respuesta a otro tratamiento. Una úlcera duodenal generalmente cura dentro de 2 semanas. Si un período de tratamiento de 2 semanas no es suficiente, se logrará la curación en casi todos los casos dentro de otras 2 semanas.

Erradicación de H. Pylori en combinación con antibióticos apropiados¹

En pacientes con H. pylori positivos con úlceras gástricas y duodenales, se debe lograr la erradicación del germen mediante terapia de combinación. Deben tenerse en cuenta las directrices locales oficiales (por ejemplo, recomendaciones nacionales) sobre la resistencia bacteriana y el uso y la prescripción adecuados de agentes antibacterianos.

La terapia de primera línea recomendada para la erradicación de H. pylori es la siguiente;

a) 40 mg a 80 mg de pantoprazol al día

+ dos veces al día, 1000 mg de amoxicilina

+ dos veces al día 250-500 mg de claritromicina

Según el patrón de resistencia a los antibióticos y el nivel de erradicación, se pueden administrar tabletas de pantoprazol (40 mg - 80 mg dos veces al día) con antibióticos alternativos (p. ej., metronidazol, tinidazol con o sin sales de bismuto) según las recomendaciones o directrices nacionales para la erradicación de *H. pylori*.

La terapia combinada para la erradicación de la infección por *H. pylori* generalmente se implementa durante 7 días en general y puede prolongarse por otros 7 días hasta una duración total de hasta dos semanas. Si, para asegurar la curación de las úlceras, está indicado un tratamiento adicional con pantoprazol, se deben considerar las recomendaciones de dosis para úlceras duodenales y gástricas.

Síndrome de Zollinger-Ellison y otras condiciones hipersecretoras patológicas

Para el tratamiento a largo plazo del síndrome de Zollinger-Ellison y otras condiciones hipersecretoras patológicas, los pacientes deben comenzar su tratamiento con una dosis diaria de 80 mg (2 tabletas de pantoprazol 40 mg). Después de eso, la dosis se puede aumentar o disminuir según sea necesario usando medidas de secreción de ácido gástrico como orientación. Con dosis superiores a 80 mg al día, la dosis debe dividirse y administrarse dos veces al día. Un aumento temporal de la dosis superior a 160 mg de pantoprazol es posible, pero no debe aplicarse más de lo necesario para un control adecuado del ácido.

La duración del tratamiento en el síndrome de Zollinger-Ellison y otras condiciones patológicas hipersecretoras no es limitada y debe adaptarse de acuerdo con las necesidades clínicas.

Poblaciones de pacientes especiales

Pacientes de la tercera edad:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes pediátricos:

No se recomienda el uso de Pantoprazol 40 mg en niños menores de 12 años debido a los datos limitados sobre seguridad y eficacia en este grupo de edad.

Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Pantoprazol 40 mg no se debe utilizar en el tratamiento combinado (por ejemplo, amoxicilina, claritromicina) para la erradicación de H. pylori en pacientes con insuficiencia renal, ya que actualmente no hay datos disponibles sobre la eficacia y seguridad de pantoprazol en el tratamiento combinado para estos pacientes.

Insuficiencia hepática:

No debe excederse una dosis diaria de 20 mg de pantoprazol en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pantoprazol 40 mg no debe utilizarse en tratamiento combinado (p. ej. amoxicilina, claritromicina) para la erradicación de H. pylori en pacientes con disfunción hepática moderada a grave, ya que actualmente no hay datos disponibles sobre la eficacia y seguridad de pantoprazol en el tratamiento combinado de estos pacientes

Nuevas Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los ingredientes activos, o a cualquiera de los excipientes del producto.

Nuevas Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

Fractura de hueso:

La terapia con inhibidores de la bomba de protones (IBP) puede estar asociada con un mayor riesgo de fracturas de cadera, muñecas o columna relacionadas con osteoporosis. El riesgo de fractura aumentó en pacientes que recibieron altas dosis, definidas como dosis diarias múltiples y terapia con IBP a largo plazo (un año o más).

Clostridium Difficile:

La terapia con IBP puede estar asociada con un mayor riesgo de infección por Clostridium difficile.

Hipomagnesemia:

Ha sido reportada de forma infrecuente en pacientes tratados con IBP durante al menos tres meses (en la mayoría de los casos después de un año de tratamiento). Las consecuencias graves de la hipomagnesemia incluyen tetania, arritmia y convulsiones.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática grave, las enzimas hepáticas deben controlarse regularmente durante el tratamiento con pantoprazol,

particularmente en el uso a largo plazo. En el caso de un aumento de las enzimas hepáticas, el tratamiento debe suspenderse.

Inhibidores de la proteasa del VIH:

No se recomienda la administración concomitante de pantoprazol con los inhibidores de la proteasa del VIH cuya absorción depende del pH ácido intragástrico tales como atazanavir, nelfinavir; debido a una reducción significativa en su biodisponibilidad.

Metotrexato:

El uso concomitante de dosis altas de metotrexato puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, lo que posiblemente origine toxicidades por metotrexato.

Malignidad gástrica:

La respuesta sintomática al pantoprazol no excluye la presencia de malignidad gástrica.

Influencia en la absorción de vitamina B12¹:

El tratamiento diario con cualquier medicamento que suprima el ácido durante un período de tiempo prolongado (varios años) puede llevar a una malabsorción de cianocobalamina (vitamina B12) causada por hipo o achlorhidria. La deficiencia de cianocobalamina debe considerarse en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison y otras condiciones patológicas hipersecretoras que requieren tratamiento a largo plazo, individuos con reservas corporales reducidas o factores de riesgo para la absorción reducida de vitamina B12 (como los ancianos) con terapia a largo plazo o si es relevante se observan síntomas clínicos.

Interferencia con pruebas de laboratorio:

El aumento del nivel de cromogranina A (CgA) puede interferir con las investigaciones de los tumores neuroendocrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones debe suspenderse 14 días antes de las mediciones de CgA.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)

Los inhibidores de la bomba de protones se asocian en casos raros con la aparición de lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS). Si se producen lesiones, especialmente en áreas de la piel expuestas al sol, y si van acompañadas de artralgias, el paciente debe buscar ayuda médica con prontitud y el profesional de la salud debe considerar detener el producto.

Reacciones Adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de ensayos clínicos han demostrado que el pantoprazol magnésico tiene un perfil de seguridad similar al de 40 mg de pantoprazol sódico y, por lo tanto, no se esperan diferencias en las reacciones adversas entre las dos sales. Esto ha sido confirmado por la experiencia poscomercialización con pantoprazol magnésico.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 1 enumera las reacciones adversas notificadas con pantoprazol en estudios clínicos y experiencia posterior a la comercialización. La siguiente convención se usa para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa a medicamentos (RAM) y se basa en las directrices del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS): 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 ($<1 / 10,000$), desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas con pantoprazol en ensayos clínicos y experiencia posterior a la comercialización

Clasificación por órganos y sistemas/frecuencia*	Poco frecuente	Raro	Muy raro	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Agranulocitosis	Trombocitopenia; Leucopenia; Pancitopenia	
Trastornos del sistema inmunitario		Hipersensibilidad (incluyendo reacciones anafilácticas y shock		
Trastornos metabólicos y nutricionales		Hiperlipidemias; Cambios de peso		Hiponatremia; Hipomagnesemia
Trastornos psiquiátricos	Trastornos del sueño	Depresión	Desorientación	Alucinación; Confusión
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza; Mareo	Trastornos del gusto		

Trastornos oculares		Alteraciones en la visión/visión		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea; Náuseas/vómitos; Distensión e hinchazón abdominal; Estreñimiento; Boca seca; Dolor abdominal y malestar			
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las enzimas hepáticas	Aumento de bilirrubina		Lesión hepatocelular; Ictericia; Falla hepatocelular
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción / exantema / erupción; Prurito	Urticaria; Angioedema		Síndrome de Stevens-Johnson; Síndrome de Lyell; Eritema multiforme; Fotosensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia; Mialgia		Fractura de muñeca, cadera y columna
Trastornos renales y urinarios				Nefritis intersticial
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Ginecomastia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia; Fatiga y malestar general	Aumento de la temperatura corporal; Edema periférico		

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción se han realizado con pantoprazol sódico. No se esperan diferencias en las interacciones medicamentosas entre pantoprazol magnésico y pantoprazol sódico.

El contenido de magnesio de una tableta de 40 mg es insignificamente bajo, y por lo tanto muy inferior a la cantidad de magnesio que se toma con alimentos o suplementos dietarios.

Otros estudios de interacción:

El pantoprazol se metaboliza ampliamente en el hígado a través del sistema enzimático del citocromo P450. La principal vía metabólica es la desmetilación por CYP2C19 y otras vías metabólicas incluyen la oxidación por CYP3A4. Los estudios de interacción con sustancias activas también metabolizadas por estas vías, como carbamazepina, diazepam, glibenclamida, nifedipina fenitoína y un anticonceptivo oral que contiene levonorgestrel y etinilestradiol, no revelaron interacciones clínicamente significativas.

No se puede excluir una interacción de pantoprazol con otros medicamentos o compuestos, que se metabolizan utilizando el mismo sistema enzimático. Los resultados de una serie de estudios de interacción demuestran que el pantoprazol no afecta el metabolismo de sustancias activas metabolizadas por CYP1A2 (como cafeína, teofilina), CYP2C9 (como piroxicam, diclofenaco, naproxeno), CYP2D6 (como metoprolol), CYP2E1 (como etanol), y no interfiere con la absorción de digoxina relacionada con la p-glucoproteína. No hubo interacciones con antiácidos administrados concomitantemente. También se han realizado estudios de interacción con la administración de pantoprazol concomitantemente con los respectivos antibióticos (claritromicina, metronidazol, amoxicilina). No se encontraron interacciones clínicamente relevantes.

Efectos de pantoprazol sobre otros medicamentos.

Medicamentos con farmacocinética de absorción dependiente del pH: *

El pantoprazol puede interferir con la absorción de otros medicamentos cuando el pH gástrico es un determinante importante de la biodisponibilidad oral.

Inhibidores de la proteasa del VIH:

No se recomienda la administración concomitante de pantoprazol con los inhibidores de la proteasa del VIH cuya absorción depende del pH ácido intragástrico como atazanavir, nelfinavir; debido a una reducción significativa en su biodisponibilidad.

Metotrexato:

El uso concomitante de dosis altas de metotrexato puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, lo que posiblemente origine toxicidades por metotrexato.

Clopidogrel:

La administración concomitante de pantoprazol y clopidogrel en sujetos sanos no tuvo un efecto clínicamente importante en la exposición al metabolito activo de clopidogrel o la inhibición plaquetaria inducida por clopidogrel. No es necesario ajustar la dosis de clopidogrel cuando se administra con una dosis aprobada de pantoprazol.

Anticoagulantes Cumarínicos (Fenprocumón o Warfarina):

La administración concomitante de pantoprazol con warfarina o fenprocumón no afectó la farmacocinética de warfarina, fenprocumón o el INR. Sin embargo, ha habido informes de aumento de INR y tiempo de protrombina en pacientes que reciben IBP y warfarina o fenprocumón de forma concomitante. Los aumentos en la INR y tiempo de protrombina pueden provocar hemorragias anormales e incluso la muerte. Es posible que los pacientes tratados con pantoprazol y warfarina o fenprocumón requieran un seguimiento para determinar el aumento de la INR y el tiempo de protrombina.

Efectos de otros medicamentos sobre pantoprazol.

Medicamentos que inhiben o inducen el CYP2C19:

La administración concomitante de pantoprazol y tacrolimus puede aumentar los niveles de tacrolimus en sangre entera, especialmente en los pacientes con trasplantes que son metabolizadores intermedios o deficientes de CYP2C19. Los inhibidores de CYP2C19, como la fluvoxamina, probablemente aumentarían la exposición sistémica del pantoprazol. Los inductores de CYP2C19 pueden disminuir la exposición sistémica al pantoprazol.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir en el sentido de incluir la interacción con tacrolimus.

**3.1.9.4 ZURCAL 20 mg GRAGEAS
ZURCAL 40 mg
ZURCAL IV POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE**

Expediente : 229958 / 203129 / 20039985
Radicado : 20181048118 / 20181048119 / 20181048120
Fecha : 13/03/2018
Interesado : Takeda S.A.S.

Composición:

Cada gragea contiene 20mg de Pantoprazol

Cada tableta con cubierta entérica contiene 40mg de Pantoprazol

Cada frasco ampolla contiene 40mg de Pantoprazol

Forma farmacéutica:

Gragea

Tableta recubierta

Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Alternativo y coadyuvante en la terapia de mantenimiento en ulcera gástrica, ulcera duodenal y esofagitis por reflujo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo y lactancia, por no existir suficiente experiencia en pediatría, no se recomienda su uso en niños. Los pacientes tratados con inhibidor de la bomba de protones durante periodos prolongados de tiempo, tienen el riesgo de generar niveles bajos de magnesio sérico (hipomagnesemia), lo cual puede manifestarse con alteraciones de la frecuencia cardiaca (palpitaciones rápidas) u otros síntomas, como espasmos musculares, temblores o convulsiones; en niños las tasas anormales del corazón, pueden causar fatiga, malestar estomacal, mareos y aturdimientos. El pantoprazol puede reducir la actividad farmacológica del clopidogrel, debiéndose ajustar las dosis. Evítase el consumo concomitante con medicamentos como furosemina, ácido etacrínico, clorotiazida, hidroclorotiazida indapamina y metolazona. Riesgo de osteoporosis y de diarrea por clostridium difficile.

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 interacciones.
- Inserto versión CCDS 5.0
- Información para prescribir versión CCDS 5.0

Nueva dosificación:

Indicación	Formulación	Posología
Úlcera gástrica	Tabletas de 40 mg	40mg de Pantoprazol por día. En casos individuales, la dosis puede ser duplicada (aumentando a 80 mg al día), especialmente cuando no ha habido respuesta a otros tratamientos. Por lo general se requiere un período de 4 semanas para el tratamiento de la úlcera gástrica. Si esto no es suficiente, la cura suele lograrse dentro de otras 4 semanas.
	IV 40 mg	La dosis intravenosa recomendada es una ampolla (pantoprazol de 40 mg) por día.
Úlcera duodenal	Tabletas de 40 mg	40mg de Pantoprazol por día. En casos individuales, la dosis puede ser duplicada (aumentando a 80 mg al día), especialmente cuando no ha habido respuesta a otros tratamientos. Una úlcera duodenal por lo general se cura dentro de 2 semanas. Si un período de 2 semanas de tratamiento no es suficiente, la cura se logrará en la mayoría de los casos dentro de otras 2 semanas.
	IV 40 mg IV	La dosis intravenosa recomendada es una ampolla (pantoprazol de 40 mg) por día.

Esofagitis por reflujo	Tabletas de 20 mg	Enfermedad sintomática de reflujo gastroesofágico: La dosis oral recomendada es de una tableta gastro-resistente de 20 mg por día. El alivio de los síntomas por lo general se logra dentro de 2-4 semanas. Si esto no es suficiente, el alivio de los síntomas normalmente se logrará en otras 4 semanas. Cuando se ha conseguido el alivio de los síntomas, los síntomas recurrentes pueden ser controlados mediante un régimen bajo demanda de 20 mg una vez al día, cuando sea necesario. Un cambio a un tratamiento continuo puede ser considerado en caso de que el control satisfactorio de los síntomas no pueda ser mantenido con el tratamiento bajo demanda.
	Tabletas de 20 mg	Manejo a largo plazo y prevención de la recaída de la esofagitis de reflujo: Para el manejo a largo plazo, se recomienda una dosis de mantenimiento de una tableta gastro-resistente de 20 mg por día, aumentando a 40 mg de pantoprazol al día si se produce una recaída. La tableta de 40 mg está disponible para este caso. Después de la cura de la recaída la dosis se puede reducir de nuevo a 20 mg de pantoprazol.
	Tabletas 40 mg	Esofagitis de Reflujo: 40mg de Pantoprazol por día. En casos individuales, la dosis puede ser duplicada (aumentando a 80 mg al día), especialmente cuando no ha habido respuesta a otros tratamientos. Por lo general se requiere un período de 4 semanas para el tratamiento de la esofagitis por reflujo. Si esto no es suficiente, la cura suele lograrse dentro de otras 4 semanas.
	IV 40 mg	Enfermedad sintomática de reflujo gastroesofágico: La dosis intravenosa recomendada es una ampolla (pantoprazol de 40 mg) por día. Los tiempos límite recomendados para el producto en forma farmacéutica inyectable corresponden a 7 días en el manejo del reflujo gastroesofágico (RGE) asociado a historia de esofagitis por reflujo.

Poblaciones de pacientes especiales

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes pediátricos:

No se recomienda el uso de pantoprazol en niños y adolescentes menores de 18 años.

Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. El pantoprazol 40 mg no debe utilizarse en el tratamiento combinado (por ejemplo, amoxicilina, claritromicina) para la erradicación de *H. pylori* en pacientes con insuficiencia renal, ya que actualmente no hay datos disponibles sobre la eficacia y seguridad de pantoprazol en el tratamiento combinado para estos pacientes.

Insuficiencia hepática:

No debe excederse una dosis diaria de 20 mg de pantoprazol (1 tableta de 20 mg de pantoprazol o medio vial de 40 mg de pantoprazol I.V.) en pacientes con insuficiencia hepática grave. Pantoprazol 40 mg no debe utilizarse en el tratamiento combinado (p. ej. Amoxicilina, claritromicina) para la erradicación de *H. pylori* en pacientes con disfunción hepática moderada a grave ya que actualmente no hay datos disponibles sobre la eficacia y seguridad del pantoprazol en el tratamiento combinado de estos pacientes.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los ingredientes activos, o a cualquiera de los excipientes del producto o producto combinado. Embarazo y lactancia.

Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

Fractura de hueso:

La terapia con IBP puede estar asociada con un mayor riesgo de fracturas relacionadas con la osteoporosis de la cadera, la muñeca o la columna vertebral. El riesgo de fractura aumentó en pacientes que recibieron altas dosis; se define como múltiples dosis diarias y terapia IBP a largo plazo (un año o más).

Clostridium Difficile:

La terapia con PPI puede estar asociada con un mayor riesgo de infección por *Clostridium Difficile*

Hipomagnesemia:

Se ha notificado raramente en pacientes tratados con IBP durante al menos tres meses (en la mayoría de los casos después de un año de tratamiento). Las consecuencias graves de la hipomagnesemia incluyen tetania, arritmia y convulsiones.

Influencia en la absorción de vitamina B12:

El tratamiento diario con cualquier medicamento que suprima los ácidos durante un período de tiempo prolongado (varios años) puede llevar a una malabsorción de cianocobalamina (vitamina B12) causada por hipo o aclorhidria. La deficiencia de cianocobalamina debe considerarse en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison y otras condiciones patológicas hipersecretoras que requieren tratamiento a largo plazo, individuos con reservas corporales reducidas o factores de riesgo para la absorción reducida de vitamina B12 (como los ancianos) con terapia a largo plazo o si es relevante se observan síntomas clínicos.

Interferencia con pruebas de laboratorio:

El aumento del nivel de cromogranina A (CgA) puede interferir con las investigaciones de los tumores neuroendócrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones debe suspenderse 14 días antes de las mediciones de CgA.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)

Los inhibidores de la bomba de protones se asocian en casos raros con la aparición de lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS). Si se producen lesiones, especialmente en áreas de la piel expuestas al sol, y si van acompañadas de artralgias, el paciente debe buscar ayuda médica con prontitud y el profesional de la salud debe considerar detener el producto.

Metotrexato:

El uso concomitante con dosis altas de metotrexato puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, lo que posiblemente origine toxicidades por metotrexato.

Inhibidores de la proteasa del VIH:

No se recomienda la administración concomitante de pantoprazol con los inhibidores de la proteasa del VIH cuya absorción depende del pH ácido intragástrico como atazanavir, nelfinavir; debido a una reducción significativa en su biodisponibilidad.

Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática grave, las enzimas hepáticas deben controlarse regularmente durante el tratamiento con pantoprazol, particularmente en el uso a largo plazo. En el caso de un aumento de las enzimas hepáticas, el tratamiento debe suspenderse.

Malignidad gástrica:

La respuesta sintomática al pantoprazol no excluye la presencia de malignidad gástrica.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Otros estudios de interacción:

El pantoprazol se metaboliza ampliamente en el hígado a través del sistema enzimático del citocromo P450. La principal vía metabólica es la desmetilación por CYP2C19 y otras vías metabólicas que incluyen la oxidación por CYP3A4. Los estudios de interacción con medicamentos también metabolizados con estas vías, que incluyen carbamazepina, diazepam, glibenclamida, nifedipina, fenitoína y un anticonceptivo oral que contiene levonorgestrel y etinilestradiol no revelaron interacciones clínicamente significativas.

No se puede excluir una interacción de pantoprazol con otros fármacos o compuestos, que se metabolizan utilizando el mismo sistema enzimático.

Los resultados de un rango de estudios de interacción demuestran que pantoprazol no afecta el metabolismo de sustancias activas metabolizadas por CYP1A2 (como cafeína, teofilina), CYP2C9 (como piroxicam, diclofenaco, naproxeno), CYP2D6 (como metoprolol) o CYP2E1 (como el etanol) y no interfiere con la absorción de digoxina relacionada con la p-glucoproteína.

No hubo interacciones con antiácidos administrados concomitantemente. También se han realizado estudios de interacción con la administración de pantoprazol concomitantemente con los respectivos antibióticos (claritromicina, metronidazol, amoxicilina). No se encontraron interacciones clínicamente relevantes.

Efectos del pantoprazol en otros medicamentos.

Inhibidores de la proteasa del VIH:

No se recomienda la administración concomitante de pantoprazol con los inhibidores de la proteasa del VIH cuya absorción depende del pH ácido

intragástrico como atazanavir, nelfinavir; debido a una reducción significativa en su biodisponibilidad.

Medicamento con farmacocinética de absorción dependiente del pH *:

El pantoprazol puede interferir con la absorción de otros medicamentos cuando el pH gástrico es un determinante importante de la biodisponibilidad oral.

Metotrexato:

El uso concomitante con dosis altas de metotrexato puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, lo que posiblemente origine toxicidades por metotrexato.

Clopidogrel:

La administración concomitante de pantoprazol y clopidogrel en sujetos sanos no tuvo un efecto clínicamente importante sobre la exposición al metabolito activo de clopidogrel o la inhibición plaquetaria inducida por clopidogrel. No es necesario ajustar la dosis de clopidogrel cuando se administra con una dosis aprobada de pantoprazol.

Anticoagulantes Cumarínicos (Fenprocumón o Warfarina):

La coadministración de pantoprazol con warfarina o fenprocumón no afectó a la farmacocinética de warfarina, fenprocumón o el INR. Sin embargo, ha habido informes de un aumento de la INR y del tiempo de protrombina en pacientes que reciben PPI y warfarina o fenprocumón concomitantemente. Los aumentos en la INR y el tiempo de protrombina pueden provocar hemorragias anormales e incluso la muerte. Es posible que los pacientes tratados con pantoprazol y warfarina o fenprocumón requieran un seguimiento para determinar el aumento de la INR y el tiempo de protrombina.

Efectos de otros medicamentos en Pantoprazol

Medicamentos que inhiben o inducen el CYP2C19:

La administración concomitante de Pantoprazol y tacrolimus puede aumentar los niveles totales en sangre de tacrolimus, especialmente en pacientes de trasplante que son metabolizadores intermedios o bajos de CYP2C19. Los inhibidores de CYP2C19, como la fluvoxamina, pueden aumentar la exposición sistémica al pantoprazol. Los inductores de CYP2C19 pueden disminuir la exposición sistémica al pantoprazol.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Nueva dosificación:

Indicación	Formulación	Posología
Úlcera gástrica	Tabletas de 40 mg	40mg de Pantoprazol por día. En casos individuales, la dosis puede ser duplicada (aumentando a 80 mg al día), especialmente cuando no ha habido respuesta a otros tratamientos. Por lo general se requiere un período de 4 semanas para el tratamiento de la úlcera gástrica. Si esto no es suficiente, la cura suele lograrse dentro de otras 4 semanas.
	IV 40 mg	La dosis intravenosa recomendada es una ampolla (pantoprazol de 40 mg) por día.
Úlcera duodenal	Tabletas de 40 mg	40mg de Pantoprazol por día. En casos individuales, la dosis puede ser duplicada (aumentando a 80 mg al día), especialmente cuando no ha habido respuesta a otros tratamientos. Una úlcera duodenal por lo general se cura dentro de 2 semanas. Si un período de 2 semanas de tratamiento no es suficiente, la cura se logrará en la mayoría de los casos dentro de otras 2 semanas.
	IV 40 mg IV	La dosis intravenosa recomendada es una ampolla (pantoprazol de 40 mg) por día.

Esofagitis por reflujo	Tabletas de 20 mg	Enfermedad sintomática de reflujo gastroesofágico: La dosis oral recomendada es de una tableta gastro-resistente de 20 mg por día. El alivio de los síntomas por lo general se logra dentro de 2-4 semanas. Si esto no es suficiente, el alivio de los síntomas normalmente se logrará en otras 4 semanas. Cuando se ha conseguido el alivio de los síntomas, los síntomas recurrentes pueden ser controlados mediante un régimen bajo demanda de 20 mg una vez al día, cuando sea necesario. Un cambio a un tratamiento continuo puede ser considerado en caso de que el control satisfactorio de los síntomas no pueda ser mantenido con el tratamiento bajo demanda.
	Tabletas de 20 mg	Manejo a largo plazo y prevención de la recaída de la esofagitis de reflujo: Para el manejo a largo plazo, se recomienda una dosis de mantenimiento de una tableta gastro-resistente de 20 mg por día, aumentando a 40 mg de pantoprazol al día si se produce una recaída. La tableta de 40 mg está disponible para este caso. Después de la cura de la recaída la dosis se puede reducir de nuevo a 20 mg de pantoprazol.
	Tabletas 40 mg	Esofagitis de Reflujo: 40mg de Pantoprazol por día. En casos individuales, la dosis puede ser duplicada (aumentando a 80 mg al día), especialmente cuando no ha habido respuesta a otros tratamientos. Por lo general se requiere un período de 4 semanas para el tratamiento de la esofagitis por reflujo. Si esto no es suficiente, la cura suele lograrse dentro de otras 4 semanas.
	IV 40 mg	Enfermedad sintomática de reflujo gastroesofágico: La dosis intravenosa recomendada es una ampolla (pantoprazol de 40 mg) por día. Los tiempos límite recomendados para el producto en forma farmacéutica inyectable corresponden a 7 días en el manejo del reflujo gastroesofágico (RGE) asociado a historia de esofagitis por reflujo.

Poblaciones de pacientes especiales

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes pediátricos:

No se recomienda el uso de pantoprazol en niños y adolescentes menores de 18 años.

Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. El pantoprazol 40 mg no debe utilizarse en el tratamiento combinado (por ejemplo, amoxicilina, claritromicina) para la erradicación de *H. pylori* en pacientes con insuficiencia renal, ya que actualmente no hay datos disponibles sobre la eficacia y seguridad de pantoprazol en el tratamiento combinado para estos pacientes.

Insuficiencia hepática:

No debe excederse una dosis diaria de 20 mg de pantoprazol (1 tableta de 20 mg de pantoprazol o medio vial de 40 mg de pantoprazol I.V.) en pacientes con insuficiencia hepática grave. Pantoprazol 40 mg no debe utilizarse en el tratamiento combinado (p. ej. Amoxicilina, claritromicina) para la erradicación de *H. pylori* en pacientes con disfunción hepática moderada a grave ya que actualmente no hay datos disponibles sobre la eficacia y seguridad del pantoprazol en el tratamiento combinado de estos pacientes.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias.**Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los ingredientes activos, o a cualquiera de los excipientes del producto o producto combinado. Embarazo y lactancia.

Advertencias especiales y precauciones especiales de uso**Fractura de hueso:**

La terapia con IBP puede estar asociada con un mayor riesgo de fracturas relacionadas con la osteoporosis de la cadera, la muñeca o la columna vertebral. El riesgo de fractura aumentó en pacientes que recibieron altas dosis; se define como múltiples dosis diarias y terapia IBP a largo plazo (un año o más).

Clostridium Difficile:

La terapia con PPI puede estar asociada con un mayor riesgo de infección por *Clostridium Difficile*

Hipomagnesemia:

Se ha notificado raramente en pacientes tratados con IBP durante al menos tres meses (en la mayoría de los casos después de un año de tratamiento). Las consecuencias graves de la hipomagnesemia incluyen tetania, arritmia y convulsiones.

Influencia en la absorción de vitamina B12:

El tratamiento diario con cualquier medicamento que suprima los ácidos durante un período de tiempo prolongado (varios años) puede llevar a una malabsorción de cianocobalamina (vitamina B12) causada por hipo o aclorhidria. La deficiencia de cianocobalamina debe considerarse en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison y otras condiciones patológicas hipersecretoras que requieren tratamiento a largo plazo, individuos con reservas corporales reducidas o factores de riesgo para la absorción reducida de vitamina B12 (como los ancianos) con terapia a largo plazo o si es relevante se observan síntomas clínicos.

Interferencia con pruebas de laboratorio:

El aumento del nivel de cromogranina A (CgA) puede interferir con las investigaciones de los tumores neuroendócrinos. Para evitar esta interferencia, el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones debe suspenderse 14 días antes de las mediciones de CgA.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)

Los inhibidores de la bomba de protones se asocian en casos raros con la aparición de lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS). Si se producen lesiones, especialmente en áreas de la piel expuestas al sol, y si van acompañadas de artralgias, el paciente debe buscar ayuda médica con prontitud y el profesional de la salud debe considerar detener el producto.

Metotrexato:

El uso concomitante con dosis altas de metotrexato puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, lo que posiblemente origine toxicidades por metotrexato.

Inhibidores de la proteasa del VIH:

No se recomienda la administración concomitante de pantoprazol con los inhibidores de la proteasa del VIH cuya absorción depende del pH ácido intragástrico como atazanavir, nelfinavir; debido a una reducción significativa en su biodisponibilidad.

Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática grave, las enzimas hepáticas deben controlarse regularmente durante el tratamiento con pantoprazol, particularmente en el uso a largo plazo. En el caso de un aumento de las enzimas hepáticas, el tratamiento debe suspenderse.

Malignidad gástrica:

La respuesta sintomática al pantoprazol no excluye la presencia de malignidad gástrica.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Otros estudios de interacción:

El pantoprazol se metaboliza ampliamente en el hígado a través del sistema enzimático del citocromo P450. La principal vía metabólica es la desmetilación por CYP2C19 y otras vías metabólicas que incluyen la oxidación por CYP3A4. Los estudios de interacción con medicamentos también metabolizados con estas vías, que incluyen carbamazepina, diazepam, glibenclamida, nifedipina, fenitoína y un anticonceptivo oral que contiene levonorgestrel y etinilestradiol no revelaron interacciones clínicamente significativas.

No se puede excluir una interacción de pantoprazol con otros fármacos o compuestos, que se metabolizan utilizando el mismo sistema enzimático.

Los resultados de un rango de estudios de interacción demuestran que pantoprazol no afecta el metabolismo de sustancias activas metabolizadas por CYP1A2 (como cafeína, teofilina), CYP2C9 (como piroxicam, diclofenaco, naproxeno), CYP2D6 (como metoprolol) o CYP2E1 (como el etanol) y no interfiere con la absorción de digoxina relacionada con la p-glucoproteína.

No hubo interacciones con antiácidos administrados concomitantemente. También se han realizado estudios de interacción con la administración de pantoprazol concomitantemente con los respectivos antibióticos (claritromicina, metronidazol, amoxicilina). No se encontraron interacciones clínicamente relevantes.

Efectos del pantoprazol en otros medicamentos.

Inhibidores de la proteasa del VIH:

No se recomienda la administración concomitante de pantoprazol con los inhibidores de la proteasa del VIH cuya absorción depende del pH ácido intragástrico como atazanavir, nelfinavir; debido a una reducción significativa en su biodisponibilidad.

Medicamento con farmacocinética de absorción dependiente del pH *:

El pantoprazol puede interferir con la absorción de otros medicamentos cuando el pH gástrico es un determinante importante de la biodisponibilidad oral.

Metotrexato:

El uso concomitante con dosis altas de metotrexato puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, lo que posiblemente origine toxicidades por metotrexato.

Clopidogrel:

La administración concomitante de pantoprazol y clopidogrel en sujetos sanos no tuvo un efecto clínicamente importante sobre la exposición al metabolito activo de clopidogrel o la inhibición plaquetaria inducida por clopidogrel. No es necesario ajustar la dosis de clopidogrel cuando se administra con una dosis aprobada de pantoprazol.

Anticoagulantes Cumarínicos (Fenprocumón o Warfarina):

La coadministración de pantoprazol con warfarina o fenprocumón no afectó a la farmacocinética de warfarina, fenprocumón o el INR. Sin embargo, ha habido informes de un aumento de la INR y del tiempo de protrombina en pacientes que reciben PPI y warfarina o fenprocumón concomitantemente. Los aumentos en la INR y el tiempo de protrombina pueden provocar hemorragias anormales e incluso la muerte. Es posible que los pacientes tratados con pantoprazol y warfarina o fenprocumón requieran un seguimiento para determinar el aumento de la INR y el tiempo de protrombina.

Efectos de otros medicamentos en Pantoprazol

Medicamentos que inhiben o inducen el CYP2C19:

La administración concomitante de Pantoprazol y tacrolimus puede aumentar los niveles totales en sangre de tacrolimus, especialmente en

pacientes de trasplante que son metabolizadores intermedios o bajos de CYP2C19. Los inhibidores de CYP2C19, como la fluvoxamina, pueden aumentar la exposición sistémica al pantoprazol. Los inductores de CYP2C19 pueden disminuir la exposición sistémica al pantoprazol.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir en el sentido de incluir la interacción con tacrolimus.

3.1.9.5 STOCRIN® 600mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 19934317
Radicado : 20181050163
Fecha : 15/03/2018
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:
Cada tableta contiene 600mg de Efavirenz

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:
Tratamiento combinado antiviral de adultos, adolescentes y niños infectados con el VIH-1

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa a cualquiera de sus componentes. No deberá ser administrado concomitantemente con terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida o bepridil porque la competencia por la cyp3a4 del efavirenz podría resultar en inhibición del metabolismo de estos fármacos, y crear el potencial de eventos adversos serios y/o amenazantes para la vida (ej. Arritmias cardíacas, sedación prolongada o depresión respiratoria). stocrin no debe ser administrado concomitantemente con voriconazol, porque el efavirenz disminuye significativamente la concentración plasmática del voriconazol mientras que el voriconazol también incrementa significativamente la concentración plasmática del efavirenz. No debe ser utilizado como único agente para tratar el vih o agregado como un único agente a un régimen que esté fallando. La terapia deberá ser siempre iniciada en combinación con uno o más agentes antiretrovirales a los cuales el paciente no ha sido expuesto

previamente. La elección de nuevos agentes antirretrovirales para ser usados en combinación con stocrin® deberá tomar en potencial para resistencia cruzada viral. Virus resistentes emergen rápidamente cuando stocrin® es administrado como monoterapia. Debe evitarse el embarazo en mujeres que usan stocrin.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de interacciones.
- Inserto versión 022018
- Información para prescribir versión 022018

Nueva dosificación:

Adultos: La dosis recomendada de STOCRIN® en combinación con un inhibidor de la proteasa y/o un inhibidor análogo nucleósido de la transcriptasa reversa (INTR) es de 600 mg por vía oral, una vez al día. STOCRIN® puede tomarse con o sin las comidas, tal como se desee.

Con el propósito de mejorar la tolerancia de los efectos colaterales del sistema nervioso, se recomienda la dosificación a la hora de dormir durante las primeras dos a cuatro semanas de la terapia y en pacientes que continúan experimentando estos.

Terapia Antirretroviral Concomitante: STOCRIN® debe administrarse en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

Adolescentes y niños (17 años y menores): La dosis recomendada de STOCRIN® en combinación con un inhibidor de la proteasa y/o INTR es de 600mg una vez al día para pacientes de 17 años o menores como es descrito en la tabla 1. Debido a la disponibilidad del mercado de tabletas de 600 mg solamente, este medicamento se puede administrar a niños ≥ 3 años de edad y que pesen más de 40 kg. Como la única dosis disponible es de 600 mg, el medicamento no se puede administrar a niños que pesen menos de 40 kg. Los comprimidos recubiertos de STOCRIN® solamente deben ser administrados a niños que son capaces de deglutirlos adecuadamente. Los comprimidos recubiertos de STOCRIN® pueden ser tomados con o sin los alimentos, tal como se desee. STOCRIN® Comprimidos recubiertos

no ha sido estudiado adecuadamente en niños menores de 3 años o en niños que pesen menos de 13Kg

Peso corporal Kg	STOCRIN® Comprimidos recubiertos Dosis (mg)
13 a <15	200
≥ 40*	600

* La dosificación para los pacientes de menos de 40 kg es para fines informativos ya que STOCRIN® como comprimidos con dosis más bajas a 600 mg no se encuentra disponible actualmente en el mercado.

Nuevas contraindicaciones:

STOCRIN® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa a cualquiera de sus componentes.

STOCRIN® no debe ser administrado concomitantemente con terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimozida, bepridil, porque la competencia por el CYP3A4 del efavirenz podría resultar en inhibición del metabolismo de estos medicamentos y crear el potencial de eventos adversos serios y/o amenazantes para la vida (ej. arritmias cardíacas, sedación prolongada o depresión respiratoria).

El uso concomitante de Stocrin con elbasvir / grazoprevir está contraindicado debido a las disminuciones significativas esperadas en las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir. Este efecto se debe a una inducción de CYP3A4 por efavirenz y se espera que resulte en la pérdida de la respuesta virológica de elbasvir / grazoprevir.

STOCRIN® no debe ser administrado concomitantemente con dosis estándar de voriconazol, porque el efavirenz disminuye significativamente la concentración plasmática de voriconazol mientras que el voriconazol también incrementa significativamente la concentración plasmática de efavirenz.

Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*): Los pacientes en tratamiento con efavirenz no deben utilizar concomitantemente productos que contengan la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) ya que se puede esperar que esto resulte en concentraciones reducidas en plasma de efavirenz. Este efecto es debido a una inducción del CYP3A4 y puede resultar en pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.

Nuevas interacciones:

Efavirenz es un inductor del CYP3A4 y CYP2B6. Otros compuestos que son sustratos del CYP3A4 o CYP2B6 pueden tener concentraciones plasmáticas reducidas cuando se coadministran con Stocrin®.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Hay poca información disponible sobre el potencial de una interacción farmacodinámica entre STOCRIN® y fármacos que prolongan el intervalo QTc. Se ha observado una prolongación del intervalo QTc con el uso de efavirenz. Considere alternativas a STOCRIN® cuando es co-administrado con un medicamento con un riesgo conocido de Torsade de Pointes.

UAgentes Antiretrovirales Concomitantes

UFosamprenavir cálcicoU: para la coadministración con fosamprenavir y ritonavir, se debe consultar la información de prescripción para Fosamprenavir cálcico.

UAtazanavirU: Efavirenz disminuye la exposición a atazanavir. Consulte en la información para prescribir de atazanavir los lineamientos para la coadministración con efavirenz.

UIndinavir:U Cuando un incremento en la dosis de indinavir (1000 mg cada 8 horas) fue administrado con efavirenz (600mg una vez al día) en voluntarios sanos, el ABC y la C_{min} de indinavir se redujeron aproximadamente 33 -46% y 39-57% respectivamente, comparado a la administración de indinavir sólo a la dosis estándar (800mg cada 8 horas). Diferencias similares en el ABC y la C_{max} de indinavir también fueron observadas en sujetos infectados con VIH quienes recibieron indinavir (1000mg cada 8 horas) con efavirenz (600mg una vez al día) comparado con indinavir administrado solo (800mg cada 8 horas). No se conoce la dosis óptima de indinavir, cuando es administrado en combinación con efavirenz. Un incremento en la dosis de indinavir a 1000mg cada 8 horas no compensa el incremento en el metabolismo de indinavir debido al efavirenz.

Cuando es administrado Efavirenz 600 mg una vez al día con indinavir/ritonavir 800/100 mg dos veces por día en pacientes infectados con VIH-1 (n=6), la farmacocinética del indinavir y el Efavirenz fueron comparables a los perfiles de voluntarios no infectados.

Lopinavir/ritonavir: se observó una reducción significativa en la C_{min} del lopinavir cuando una combinación de Lopinavir/ritonavir fue administrada concomitantemente con Efavirenz, en comparación al caso cuando Lopinavir/ritonavir se administran solas. Debe considerarse un aumento de la dosis de cápsulas o solución oral de lopinavir/ritonavir a 533/133 mg (4 cápsulas o 6.5 mL) dos veces al día y en compañía de alimentos cuando se usa en combinación con el Efavirenz. Consulte la información para prescribir para Lopinavir/ritonavir tabletas para obtener una guía de administración concomitante con esta formulación de efavirenz.

Darunavir/ritonavir: Cuando se administra Stocrin® (600 mg una vez al día) en combinación con darunavir/ritonavir (800/100 mg una vez al día) esto puede resultar en una C_{min} subóptima para darunavir. Si STOCRIN® va a ser utilizado en combinación con darunavir/ritonavir, debería utilizarse el régimen de darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. Consulte la información para prescribir de darunavir/ritonavir para obtener orientación sobre la administración conjunta con STOCRIN®.

Maraviroc: El ABC₁₂ y la C_{max} de maraviroc (100mg dos veces al día) administrado con Stocrin® (600mg una vez al día) disminuyeron en 45% y 51% respectivamente al ser comparados con maraviroc administrado solo. Consulte en la información para prescribir de maraviroc los lineamientos para la coadministración con Stocrin®.

Raltegravir: El ABC, C_{max}, y C_{mín} de raltegravir (400 mg dosis única) fueron disminuidos en un 36%, 36% y 21%, respectivamente, cuando fue administrado con efavirenz (600 mg una vez al día) comparado con raltegravir solo. El mecanismo de la interacción es la inducción por parte del efavirenz de la enzima UGT1A1. No se necesita ajuste de dosis para el raltegravir.

URitonavir: Cuando Stocrin® 600 mg (administrado una vez al día a la hora de dormir) y ritonavir 500 mg (administrado cada 12 horas) fueron estudiados en voluntarios no infectados, la combinación no fue bien tolerada y se asoció con una mayor frecuencia de experiencias clínicas adversas (ej. vértigo, náuseas, parestesias) y anormalidades de laboratorio (enzimas hepáticas elevadas). Se recomienda el monitoreo de las enzimas hepáticas cuando Stocrin® sea utilizado en combinación con ritonavir.

USaquinavir: Cuando saquinavir (1200 mg administrados 3 veces al día, formulación de gel suave) fue administrado con STOCRIN®, el ABC y la C_{max} de

saquinavir fueron disminuidas en un 62% y un 45-50% respectivamente. No se recomienda el uso de Stocrin® en combinación con saquinavir como el único inhibidor de la proteasa.

Antivirales de VHC

Boceprevir: Cuando efavirenz (600 mg una vez al día) fue administrado con boceprevir (800 mg tres veces al día) se redujo la concentración plasmática mínima de boceprevir. ($C_{min} \downarrow 44\%$) El resultado clínico de esta reducción observada no se ha evaluado directamente.

Telaprevir: La administración concomitante de telaprevir y efavirenz resultó en una exposición reducida en el estado de equilibrio para telaprevir y efavirenz. Cuando fue administrado telaprevir 1125 mg cada 8 horas con efavirenz 600 mg una vez al día, el ABC, C_{max} , y C_{min} de telaprevir fueron disminuidos en un 18%, 14% y 25% en relación al telaprevir 750 mg cada 8 horas administrado solo y el ABC, C_{max} , y C_{min} de efavirenz fueron disminuidos en un 18%, 24% y 10%. Referirse a la información para prescribir de telaprevir para guía sobre la coadministración con Stocrin®.

Simeprevir: La administración concomitante de simeprevir con efavirenz resultó en una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de simeprevir debido a inducción del CYP3A por efavirenz lo cual puede resultar en pérdida del efecto terapéutico del simeprevir. La coadministración de simeprevir con Stocrin® no está recomendada. Por favor refiérase a la información para prescribir de simeprevir para mayor información.

Elbasvir / grazoprevir: la administración concomitante de Stocrin con elbasvir / grazoprevir reduce el ABC y la $C_{máx}$ de elbasvir en un 54% y 45%, respectivamente, y ABC y C_{max} de grazoprevir en 83% y 87%, respectivamente, en comparación con elbasvir / grazoprevir solo. La administración concomitante de Stocrin con elbasvir / grazoprevir está contraindicada porque puede llevar a la pérdida de la respuesta virológica a elbasvir / grazoprevir. Esta pérdida se debe a disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir causadas por la inducción de CYP3A4. Consulte la información de prescripción de elbasvir / grazoprevir para obtener más información.

Sofosbuvir / velpatasvir y sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir: Se ha demostrado que la administración concomitante de efavirenz con un régimen de tratamiento del VHC que contiene velpatasvir disminuye la exposición a velpatasvir. La

administración concomitante de sofosbuvir / velpatasvir con Stocrin disminuyó el ABC, Cmax y Cmin de velpatasvir en un 53%, 47% y 57%, respectivamente, en comparación con sofosbuvir / velpatasvir solo. No se recomienda la administración concomitante de Stocrin con sofosbuvir / velpatasvir o sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir. Consulte la información de prescripción de sofosbuvir / velpatasvir y sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir para obtener más información.

Agentes Antimicrobianos

Rifamicinas:U Rifampicina redujo el ABC un 26% y la Cmax de efavirenz un 20% en 12 voluntarios no infectados. La dosis de Stocrin® debería ser aumentada a 800 mg/día cuando se toma con rifampicina en pacientes con un peso de 50 kg o más. No se recomienda ajustar la dosis de rifampicina cuando se administra con Stocrin®. En un estudio en voluntarios no infectados, efavirenz indujo una reducción en la Cmax y ABC de rifabutin de 32% y 38% respectivamente e incrementó la depuración de rifabutin. El rifabutin no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética de efavirenz. Esto sugiere que la dosis diaria de rifabutin se debería aumentar en un 50% al ser administrada con efavirenz y que la dosis de rifabutin puede ser duplicada en los regímenes en los cuales se administra rifabutin dos o tres veces por semana en combinación con efavirenz.

UClaritromicina:U La coadministración de 400 mg de Stocrin® una vez al día con claritromicina administrada 500 mg cada 12 horas por siete días resultó en un efecto significativo del efavirenz sobre la farmacocinética de la claritromicina. El ABC y la Cmax de claritromicina disminuyeron 39% y 26% respectivamente, mientras que el ABC y la Cmax del hidroximetabolito de claritromicina fueron aumentados 34% y 49% respectivamente cuando se utilizaba en combinación con STOCRIN®. El significado clínico de estos cambios en los niveles plasmáticos de claritromicina no es conocido. En voluntarios no infectados, un 46% desarrollaron erupciones mientras recibieron STOCRIN® y claritromicina. No se recomienda ajustar la dosis de STOCRIN® cuando se administra con claritromicina. Deberían considerarse alternativas a la claritromicina.

Agentes Antifúngicos

UVoriconazol:U La coadministración de efavirenz (400mg una vez al día administración oral) con voriconazol (200mg cada 12 horas vía oral) en voluntarios no infectados produjo una interacción en dos vías. El estado estacionario del ABC y de Cmax de voriconazol disminuyó a 77% y 61% respectivamente, mientras el estado estacionario de ABC y de Cmax de efavirenz se incrementó a 44% y 38%

respectivamente. La coadministración de efavirenz y voriconazol está contraindicada

Seguido a la co-administración de efavirenz (300mg una vez al día por vía oral) con voriconazol (300mg dos veces al día) en voluntarios no infectados, el ABC y la C_{max} de voriconazol disminuyeron 55% y 36% respectivamente, comparado con voriconazol 200mg sólo administrado dos veces al día; el ABC de efavirenz fue equivalente pero la C_{max} disminuyó 14% comparado con efavirenz 600mg sólo administrado una vez al día.

Seguido a la co-administración de efavirenz (300mg una vez al día por vía oral) con voriconazol (400mg dos veces al día) en voluntarios no infectados, el ABC de voriconazol disminuyó 7% y la C_{max} aumentó 23% al ser comparado con voriconazol 200mg sólo administrado dos veces al día. No se consideraron estas diferencias como de relevancia clínica. El ABC de efavirenz se incrementó en 17% y la C_{max} fue equivalente al ser comparada con efavirenz 600mg sólo administrado una vez al día.

Cuando efavirenz es coadministrado con voriconazol, la dosis de voriconazol de mantenimiento debería ser incrementada a 400mg dos veces al día y la dosis de efavirenz debería ser reducida 50% e.g. a 300mg una vez al día. Cuando el tratamiento con voriconazol es suspendido, la dosis inicial de efavirenz debería ser nuevamente establecida.

UltraconazolU: La coadministración de efavirenz (600mg una vez al día por vía oral) con itraconazol (200mg por vía oral cada 12 horas) en voluntarios no infectados disminuyó el estado estacionario de la ABC, C_{max}, y C_{min}, de itraconazol en 39%, 37% y 44%, respectivamente y de hidroxí-itraconazol en 37%, 35% y 43% respectivamente, al ser comparado con itraconazol solo. La farmacocinética de efavirenz no se afectó. Debido a que no es posible realizar una recomendación para la dosis de itraconazol, debería considerarse un tratamiento antifúngico alternativo.

UPosaconazol: ULa coadministración de Stocrin® (400mg una vez al día por vía oral) con UposaconazolU (400mg dos veces al día por vía oral) disminuyó el ABC y la C_{max} de Uposaconazol en 50% y 45% respectivamente, al ser comparado con posaconazol sólo. El uso concomitante de posaconazol y Stocrin® debería evitarse a menos que el beneficio en los pacientes supere al riesgo.

Agentes contra la malaria

Atovacuona y proguanil clorhidrato: La coadministración de efavirenz (600 mg una vez al día) con atovacuona y proguanil (250/100 mg dosis única) reduce el ABC y C_{máx} 75% y 44% para atovacuona y el ABC 43% para proguanil vía inducción de la glucoronidación. La administración concomitante de atovacuona/proguanil con efavirenz debería evitarse siempre que sea posible.

Artemeter/lumefantrina: La coadministración de efavirenz (600 mg una vez al día) con artemeter 20 mg/lumefantrina 120 mg tabletas (64- tabletas dosis por 3 días) resultó en una disminución en las exposiciones (ABC) para artemeter, dihidroartemisinina (metabolito activo del artemeter), y lumefantrina por aproximadamente 51%, 46%, y 21%, respectivamente. La exposición al efavirenz no fue afectada significativamente. Dado que las concentraciones disminuidas de artemeter, dihidroartemisinina, o lumefantrina puede resultar en una disminución de la eficacia antimalárica, se recomienda precaución cuando sean coadministrados Stocrin® y artemeter/lumefantrina tabletas.

UAgentes reductores de lípidos

Se ha demostrado que la coadministración de Efavirenz con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa atorvastatina, pravastatina o simvastatina, reducen la concentración plasmática de la estatina en voluntarios no infectados.

Los niveles de colesterol han sido monitoreados periódicamente. Los ajustes en la dosis de estatinas pueden requerirse.

UAtorvastatinaU: La coadministración de efavirenz (600mg una vez al día vía oral) con atorvastatina (10mg una vez al día, vía oral) en voluntarios no infectados, disminuye el estado estacionario del ABC y C_{max} de atorvastatina en 43% y 12%, respectivamente, de 2-hidroxi atorvastatina en 35% y 13% respectivamente, de 4-hidroxi atorvastatina en 4% y 47% respectivamente e inhibidores activos totales de la HMG-CoA reductasa en 34% y 20% respectivamente, comparado con la administración única de atorvastatina.

UPravastatina:U La coadministración de efavirenz (600mg una vez al día, vía oral) con pravastatina (40mg una vez al día, vía oral) en voluntarios no infectados disminuye el estado estacionario de ABC y C_{max} de pravastatina en 40% y 18% respectivamente, comparado con la administración única de pravastatina.

Simvastatina: La coadministración de efavirenz (600mg una vez al día, vía oral) con simvastatina (40mg una vez al día, vía oral) en voluntarios no infectados disminuyó el estado estacionario de ABC y Cmax de simvastatina en 69% y 76% respectivamente, de ácido de simvastatina en 58% y 51% respectivamente, inhibidores activos totales de la HMG-CoA reductasa en 60% y 62% respectivamente, e inhibidores totales de la HMG-CoA reductasa en 60% y 70% respectivamente comparado con la administración única de simvastatina.

La coadministración de efavirenz con atorvastatina, pravastatina o simvastatina no afectó los valores de ABC o Cmax de efavirenz. No fueron necesarios ajustes en la dosis para efavirenz.

Anticoagulantes

Warfarina/Acenocumarol: Las concentraciones plasmáticas y efectos son potencialmente incrementados o disminuidos por Stocrin®.

Anticonvulsivantes:

UCarbamacepinaU: La coadministración de efavirenz (600mg una vez al día, vía oral) con carbamacepina (400mg una vez al día) en voluntarios no infectados produjo una interacción en dos vías. El estado estacionario de ABC, Cmax y Cmin de carbamacepina disminuye 27%, 20% y 35% respectivamente, mientras el estado estacionario de ABC, Cmax y Cmin de efavirenz disminuye 36%, 21% y 47% respectivamente. El estado estacionario de ABC, Cmax y Cmin del metabolito activo epóxido de carbamacepina permanece invariable. Los niveles plasmáticos de la carbamacepina deberían ser monitoreados periódicamente. No existen datos con coadministración de altos niveles para ninguno de los medicamentos; sin embargo, no puede hacerse recomendación sobre la dosis y se debería considerar un tratamiento alternativo anticonvulsivante.

UOtros anticonvulsivantes: UNo existen datos disponibles sobre las interacciones potenciales de efavirenz con fenitoína, fenobarbital, u otros anticonvulsivantes que son sustratos de las isoenzimas CYP450. Cuando el Efavirenz es administrado concomitantemente con estos agentes, existe un riesgo potencial de incremento o reducción de concentraciones plasmáticas para cada agente, sin embargo, el monitoreo periódico de los niveles plasmáticos debe ser llevado a cabo. Estudios de interacciones específicas no han sido desarrollados con efavirenz y vigabatrina o gabapentina. Las interacciones clínicamente significativas no deberían ser esperadas debido a que vigabatrina y gabapentina son eliminados exclusivamente

en la orina sin cambios y sería improbable el que compitan por las mismas enzimas metabólicas y vías de eliminación del efavirenz.

Otras interacciones Farmacológicas

U Anticonceptivos Hormonales

U Anticonceptivos Orales: U Cuando un anticonceptivo oral (0.035mg de etinilestradiol / 0.25mg de norgestimato una vez diaria) y efavirenz (600 mg una vez diaria) fueron coadministrados por 14 días, efavirenz no tuvo efecto en las concentraciones de etinilestradiol, sin embargo las concentraciones plasmáticas de norelgestromina y levonorgestrel, metabolitos activos del norgestimato, disminuyeron marcadamente en presencia de efavirenz (el ABC, la Cmax y la Cmin, de la norelgestromina disminuyeron en 64%, 46% y 82% respectivamente y el ABC, la Cmax y la Cmin del levonorgestrel disminuyeron en 83%, 80% y 86 respectivamente). No se conoce la significancia clínica de estos efectos. No se observó ningún efecto del etinilestradiol/ norgestimato en las concentraciones plasmáticas del efavirenz.

U Inyección U: La información disponible con respecto a la administración de efavirenz y el anticonceptivo hormonal inyectable es limitada. En un estudio de interacción farmacológica a 3 meses de acetato de depo-medroxiprogesterona (DMPA por sus siglas en inglés) y efavirenz, los niveles plasmáticos de progesterona en todos los individuos se mantuvo inferior a 5ng/mL, conllevando a la supresión de la ovulación.

U Implantes U: Podría esperarse una reducción en la exposición del etonogestrel debido a la inducción de CYP3A4 por efavirenz, y se han realizado reportes postmercado ocasionales sobre la falla anticonceptiva con etonogestrel en pacientes expuestos a efavirenz.

Inmunosupresores: U Cuando se administra Efavirenz con un inmunosupresor metabolizado por la CYP3A4 (ej. Ciclosporina, tacrolimus o sirolimus), se puede esperar una disminución de la exposición al inmunosupresor, debido a la inducción de la CYP3A4. Puede ser requerido un ajuste de la dosis del inmunosupresor. Es recomendado el monitoreo de cerca de la concentración de los inmunosupresores por lo menos 2 semanas (hasta ser alcanzadas concentraciones estables) cuando se inicia o se detiene el tratamiento con efavirenz.

UMetadona: En un estudio de consumidores de drogas IV infectados con VIH, la administración de efavirenz con metadona produjo una disminución de los niveles plasmáticos de metadona y signos de abstinencia opiácea. Se aumentó la dosis de metadona en un 22% promedio para aliviar los síntomas de abstinencia. Se debería monitorizar a los pacientes para signos de abstinencia y se debe aumentar la dosis de metadona requerida para aliviar estos síntomas de abstinencia.

UAntidepresivos: No hay efectos clínicamente significativos en los parámetros farmacocinéticos cuando paroxetina y efavirenz son coadministrados. No es necesario ajustar la dosis de efavirenz ni de paroxetina cuando los medicamentos se coadministran. La sertralina no alteró significativamente la farmacocinética de efavirenz. Efavirenz disminuyó la C_{max}, C₂₄ y ABC de sertralina en 28.6 46.3 %. La dosis de sertralina debe ser aumentada cuando se administra con efavirenz para compensar la inducción del metabolismo de sertralina por el efavirenz. Los aumentos de la dosis de sertralina deberían ser guiados por la respuesta clínica. Cuando se administró Bupropion (150 mg dosis única, de liberación sostenida) con efavirenz (600 mg una vez al día) se redujo el ABC y C_{máx} en un 55% y 34%, respectivamente. El ABC de hidroxibupropion no tuvo cambios y la C_{max} se incrementó a través de la inducción del CYP2B6 en un 50%. El incremento de la dosis de bupropion debería guiarse por la respuesta clínica, pero no debería exceder la dosis máxima recomendada. No se requiere ajuste de efavirenz.

Cetirizina: La cetirizina no tuvo efecto significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de efavirenz. Efavirenz disminuyó la C_{max} de la cetirizina en 24% pero no alteró su ABC. No se espera que estos cambios sean clínicamente significativos. No es necesario ajustar la dosis de efavirenz ni de cetirizina cuando los medicamentos son coadministrados.

Lorazepam: Efavirenz aumento la C_{max} de lorazepam y su ABC en 16.3 % y 7.3 % respectivamente. Es poco probable que la interacción farmacocinética de efavirenz sobre lorazepam sea clínicamente significativa. No es necesario ajustar la dosis de efavirenz ni de lorazepam cuando los medicamentos son coadministrados.

Bloqueadores de canales de Calcio: La coadministración de efavirenz (600mg al día por vía oral) con diltiazem (240mg al día por vía oral) en voluntarios no infectados disminuyó el estado estacionario de ABC, C_{max} y C_{min} del diltiazem en 69%, 60% y 63% respectivamente; para el desacetil diltiazem en 75%, 64% y 62% respectivamente; y N – monodesmetil diltiazem en 37%, 28% y 37%

respectivamente, comparado con la administración de diltiazem sólo. Los ajustes de dosis para diltiazem deberían ser guiados a partir de la respuesta clínica (consulte la circular de producto diltiazem).

Aunque los parámetros farmacocinéticos de efavirenz se incrementaron ligeramente (11-16%), no se considera que estos cambios presenten relevancia clínica y por lo tanto, no se requiere ajuste en la dosis para efavirenz cuando se administra con diltiazem.

No se encuentran disponibles datos sobre las interacciones de efavirenz con otros bloqueadores de los canales de calcio que sean sustratos de la enzima CYP3A4 (e.g. verapamilo, felodipino, nifedipino, nicardipino). Cuando efavirenz es administrado de manera concomitante con estos agentes, existe una reducción potencial de las concentraciones plasmáticas del bloqueador de los canales de Calcio. Los ajustes de dosis deberían ser guiados a partir de la respuesta clínica (consulte la circular de producto del fabricante del bloqueador de canal de calcio).

Pruebas de Interacción con Canabinoides: Efavirenz no se une a los receptores canabinoides. Se han reportado resultados falsos positivos de la prueba urinaria de canabinoides con algunos ensayos de screening en voluntarios no infectados e infectados con VIH que recibieron Stocrin®. La confirmación de las pruebas de screening positivas para canabinoides por un método más específico tal como la cromatografía de gases/espectrometría de masas es recomendado.

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:

Adultos: La dosis recomendada de STOCRIN® en combinación con un inhibidor de la proteasa y/o un inhibidor análogo nucleósido de la transcriptasa reversa (INTR) es de 600 mg por vía oral, una vez al día. STOCRIN® puede tomarse con o sin las comidas, tal como se desee.

Con el propósito de mejorar la tolerancia de los efectos colaterales del sistema nervioso, se recomienda la dosificación a la hora de dormir durante las primeras dos a cuatro semanas de la terapia y en pacientes que continúan experimentando estos.

Terapia Antirretroviral Concomitante: STOCRIN® debe administrarse en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

Adolescentes y niños (17 años y menores): La dosis recomendada de STOCRIN® en combinación con un inhibidor de la proteasa y/o INTR es de 600mg una vez al día para pacientes de 17 años o menores como es descrito en la tabla 1. Debido a la disponibilidad del mercado de tabletas de 600 mg solamente, este medicamento se puede administrar a niños ≥ 3 años de edad y que pesen más de 40 kg. Como la única dosis disponible es de 600 mg, el medicamento no se puede administrar a niños que pesen menos de 40 kg. Los comprimidos recubiertos de STOCRIN® solamente deben ser administrados a niños que son capaces de deglutirlos adecuadamente. Los comprimidos recubiertos de STOCRIN® pueden ser tomados con o sin los alimentos, tal como se desee. STOCRIN® Comprimidos recubiertos no ha sido estudiado adecuadamente en niños menores de 3 años o en niños que pesen menos de 13Kg

Peso corporal Kg	STOCRIN® Comprimidos recubiertos Dosis (mg)
13 a <15	200
$\geq 40^*$	600

* La dosificación para los pacientes de menos de 40 kg es para fines informativos ya que STOCRIN® como comprimidos con dosis más bajas a 600 mg no se encuentra disponible actualmente en el mercado.

Nuevas contraindicaciones:

STOCRIN® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa a cualquiera de sus componentes.

STOCRIN® no debe ser administrado concomitantemente con terfenadina, astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam, pimoizida, bepridil , porque la competencia por el CYP3A4 del efavirenz podría resultar en inhibición del metabolismo de estos medicamentos y crear el potencial de eventos adversos serios y/o amenazantes para la vida (ej. arritmias cardíacas, sedación prolongada o depresión respiratoria).

El uso concomitante de Stocrin con elbasvir / grazoprevir está contraindicado debido a las disminuciones significativas esperadas en las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir. Este efecto se debe a una inducción de CYP3A4 por efavirenz y se espera que resulte en la pérdida de la respuesta virológica de elbasvir / grazoprevir.

STOCRIN® no debe ser administrado concomitantemente con dosis estándar de voriconazol, porque el efavirenz disminuye significativamente la concentración plasmática de voriconazol mientras que el voriconazol también incrementa significativamente la concentración plasmática de efavirenz.

Hierba de San Juan (Hypericum perforatum): Los pacientes en tratamiento con efavirenz no deben utilizar concomitantemente productos que contengan la hierba de San Juan (Hypericum perforatum) ya que se puede esperar que esto resulte en concentraciones reducidas en plasma de efavirenz. Este efecto es debido a una inducción del CYP3A4 y puede resultar en pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia.

Nuevas interacciones:

Efavirenz es un inductor del CYP3A4 y CYP2B6. Otros compuestos que son sustratos del CYP3A4 o CYP2B6 pueden tener concentraciones plasmáticas reducidas cuando se coadministran con Stocrin®.

Medicamentos que prolongan el intervalo QT

Hay poca información disponible sobre el potencial de una interacción farmacodinámica entre STOCRIN® y fármacos que prolongan el intervalo QTc. Se ha observado una prolongación del intervalo QTc con el uso de efavirenz. Considere alternativas a STOCRIN® cuando es co-administrado con un medicamento con un riesgo conocido de Torsade de Pointes.

UAgentes Antiretrovirales Concomitantes

UFosamprenavir cálcicoU: para la coadministración con fosamprenavir y ritonavir, se debe consultar la información de prescripción para Fosamprenavir cálcico.

UAtazanavirU: Efavirenz disminuye la exposición a atazanavir. Consulte en la información para prescribir de atazanavir los lineamientos para la coadministración con efavirenz.

UIndinavir: Cuando un incremento en la dosis de indinavir (1000 mg cada 8 horas) fue administrado con efavirenz (600mg una vez al día) en voluntarios sanos, el ABC y la Cmin de indinavir se redujeron aproximadamente 33 -46% y 39-57% respectivamente, comparado a la administración de indinavir sólo a la dosis estándar (800mg cada 8 horas). Diferencias similares en el ABC y la Cmax de indinavir también fueron observadas en sujetos infectados con VIH quienes recibieron indinavir (1000mg cada 8 horas) con efavirenz (600mg una vez al día) comparado con indinavir administrado solo (800mg cada 8 horas). No se conoce la dosis óptima de indinavir, cuando es administrado en combinación con efavirenz. Un incremento en la dosis de indinavir a 1000mg cada 8 horas no compensa el incremento en el metabolismo de indinavir debido al efavirenz.

Cuando es administrado Efavirenz 600 mg una vez al día con indinavir/ritonavir 800/100 mg dos veces por día en pacientes infectados con VIH-1 (n=6), la farmacocinética del indinavir y el Efavirenz fueron comparables a los perfiles de voluntarios no infectados.

Lopinavir/ritonavir: se observó una reducción significativa en la Cmin del lopinavir cuando una combinación de Lopinavir/ritonavir fue administrada concomitantemente con Efavirenz, en comparación al caso cuando Lopinavir/ritonavir se administran solas. Debe considerarse un aumento de la dosis de cápsulas o solución oral de lopinavir/ritonavir a 533/133 mg (4 cápsulas o 6.5 mL) dos veces al día y en compañía de alimentos cuando se usa en combinación con el Efavirenz. Consulte la información para prescribir para Lopinavir/ritonavir tabletas para obtener una guía de administración concomitante con esta formulación de efavirenz.

Darunavir/ritonavir: Cuando se administra Stocrin® (600 mg una vez al día) en combinación con darunavir/ritonavir (800/100 mg una vez al día) esto puede resultar en una Cmin subóptima para darunavir. Si STOCRIN® va a ser utilizado en combinación con darunavir/ritonavir, debería utilizarse el régimen de darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día. Consulte la información para prescribir de darunavir/ritonavir para obtener orientación sobre la administración conjunta con STOCRIN®.

Maraviroc: El ABC12 y la Cmax de maraviroc (100mg dos veces al día) administrado con Stocrin® (600mg una vez al día) disminuyeron en 45% y 51% respectivamente al ser comparados con maraviroc administrado solo.

Consulte en la información para prescribir de maraviroc los lineamientos para la coadministración con Stocrin®.

Raltegravir: El ABC, C_{max}, y C_{mín} de raltegravir (400 mg dosis única) fueron disminuidos en un 36%, 36% y 21%, respectivamente, cuando fue administrado con efavirenz (600 mg una vez al día) comparado con raltegravir solo. El mecanismo de la interacción es la inducción por parte del efavirenz de la enzima UGT1A1. No se necesita ajuste de dosis para el raltegravir.

URitonavir:U Cuando Stocrin® 600 mg (administrado una vez al día a la hora de dormir) y ritonavir 500 mg (administrado cada 12 horas) fueron estudiados en voluntarios no infectados, la combinación no fue bien tolerada y se asoció con una mayor frecuencia de experiencias clínicas adversas (ej. vértigo, náuseas, parestesias) y anormalidades de laboratorio (enzimas hepáticas elevadas). Se recomienda el monitoreo de las enzimas hepáticas cuando Stocrin® sea utilizado en combinación con ritonavir.

USaquinavir:U Cuando saquinavir (1200 mg administrados 3 veces al día, formulación de gel suave) fue administrado con STOCRIN®, el ABC y la C_{max} de saquinavir fueron disminuidas en un 62% y un 45-50% respectivamente. No se recomienda el uso de Stocrin® en combinación con saquinavir como el único inhibidor de la proteasa.

Antivirales de VHC

Boceprevir: Cuando efavirenz (600 mg una vez al día) fue administrado con boceprevir (800 mg tres veces al día) se redujo la concentración plasmática mínima de boceprevir. (C_{min}↓44%) El resultado clínico de esta reducción observada no se ha evaluado directamente.

Telaprevir: La administración concomitante de telaprevir y efavirenz resultó en una exposición reducida en el estado de equilibrio para telaprevir y efavirenz. Cuando fue administrado telaprevir 1125 mg cada 8 horas con efavirenz 600 mg una vez al día, el ABC, C_{max}, y C_{mín} de telaprevir fueron disminuidos en un 18%, 14% y 25% en relación al telaprevir 750 mg cada 8 horas administrado solo y el ABC, C_{max}, y C_{mín} de efavirenz fueron disminuidos en un 18%, 24% y 10%. Referirse a la información para prescribir de telaprevir para guía sobre la coadministración con Stocrin®.

Simeprevir: La administración concomitante de simeprevir con efavirenz resultó en una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de simeprevir debido a inducción del CYP3A por efavirenz lo cual puede resultar en pérdida del efecto terapéutico del simeprevir. La coadministración de simeprevir con Stocrin® no está recomendada. Por favor refiérase a la información para prescribir de simeprevir para mayor información.

Elbasvir / grazoprevir: la administración concomitante de Stocrin con elbasvir / grazoprevir reduce el ABC y la C_{máx} de elbasvir en un 54% y 45%, respectivamente, y ABC y C_{max} de grazoprevir en 83% y 87%, respectivamente, en comparación con elbasvir / grazoprevir solo. La administración concomitante de Stocrin con elbasvir / grazoprevir está contraindicada porque puede llevar a la pérdida de la respuesta virológica a elbasvir / grazoprevir. Esta pérdida se debe a disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir causadas por la inducción de CYP3A4. Consulte la información de prescripción de elbasvir / grazoprevir para obtener más información.

Sofosbuvir / velpatasvir y sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir: Se ha demostrado que la administración concomitante de efavirenz con un régimen de tratamiento del VHC que contiene velpatasvir disminuye la exposición a velpatasvir. La administración concomitante de sofosbuvir / velpatasvir con Stocrin disminuyó el ABC, C_{max} y C_{min} de velpatasvir en un 53%, 47% y 57%, respectivamente, en comparación con sofosbuvir / velpatasvir solo. No se recomienda la administración concomitante de Stocrin con sofosbuvir / velpatasvir o sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir. Consulte la información de prescripción de sofosbuvir / velpatasvir y sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir para obtener más información.

Agentes Antimicrobianos

Rifamicinas:U Rifampicina redujo el ABC un 26% y la C_{max} de efavirenz un 20% en 12 voluntarios no infectados. La dosis de Stocrin® debería ser aumentada a 800 mg/día cuando se toma con rifampicina en pacientes con un peso de 50 kg o más. No se recomienda ajustar la dosis de rifampicina cuando se administra con Stocrin®. En un estudio en voluntarios no infectados, efavirenz indujo una reducción en la C_{max} y ABC de rifabutin de 32% y 38% respectivamente e incrementó la depuración de rifabutin. El rifabutin no tuvo un efecto significativo en la farmacocinética de efavirenz.

Esto sugiere que la dosis diaria de rifabutin se debería aumentar en un 50% al ser administrada con efavirenz y que la dosis de rifabutin puede ser duplicada en los regímenes en los cuales se administra rifabutin dos o tres veces por semana en combinación con efavirenz.

UClaritromicina: La coadministración de 400 mg de Stocrin® una vez al día con claritromicina administrada 500 mg cada 12 horas por siete días resultó en un efecto significativo del efavirenz sobre la farmacocinética de la claritromicina. El ABC y la Cmax de claritromicina disminuyeron 39% y 26% respectivamente, mientras que el ABC y la Cmax del hidroximetabolito de claritromicina fueron aumentados 34% y 49% respectivamente cuando se utilizaba en combinación con STOCRIN®. El significado clínico de estos cambios en los niveles plasmáticos de claritromicina no es conocido. En voluntarios no infectados, un 46% desarrollaron erupciones mientras recibieron STOCRIN® y claritromicina. No se recomienda ajustar la dosis de STOCRIN® cuando se administra con claritromicina. Deberían considerarse alternativas a la claritromicina.

Agentes Antifúngicos

UVoriconazol: La coadministración de efavirenz (400mg una vez al día administración oral) con voriconazol (200mg cada 12 horas vía oral) en voluntarios no infectados produjo una interacción en dos vías. El estado estacionario del ABC y de Cmax de voriconazol disminuyó a 77% y 61% respectivamente, mientras el estado estacionario de ABC y de Cmax de efavirenz se incrementó a 44% y 38% respectivamente. La coadministración de efavirenz y voriconazol está contraindicada

Seguido a la co-administración de efavirenz (300mg una vez al día por vía oral) con voriconazol (300mg dos veces al día) en voluntarios no infectados, el ABC y la Cmax de voriconazol disminuyeron 55% y 36% respectivamente, comparado con voriconazol 200mg sólo administrado dos veces al día; el ABC de efavirenz fue equivalente pero la Cmax disminuyó 14% comparado con efavirenz 600mg solo administrado una vez al día.

Seguido a la co-administración de efavirenz (300mg una vez al día por vía oral) con voriconazol (400mg dos veces al día) en voluntarios no infectados, el ABC de voriconazol disminuyó 7% y la Cmax aumentó 23% al ser comparado con voriconazol 200mg sólo administrado dos veces al día. No se consideraron estas diferencias como de relevancia clínica. El ABC de

efavirenz se incrementó en 17% y la Cmax fue equivalente al ser comparada con efavirenz 600mg sólo administrado una vez al día.

Cuando efavirenz es coadministrado con voriconazol, la dosis de voriconazol de mantenimiento debería ser incrementada a 400mg dos veces al día y la dosis de efavirenz debería ser reducida 50% e.g. a 300mg una vez al día. Cuando el tratamiento con voriconazol es suspendido, la dosis inicial de efavirenz debería ser nuevamente establecida.

UltraconazolU: La coadministración de efavirenz (600mg una vez al día por vía oral) con itraconazol (200mg por vía oral cada 12 horas) en voluntarios no infectados disminuyó el estado estacionario de la ABC, Cmax, y Cmin, de itraconazol en 39%, 37% y 44%, respectivamente y de hidroxí-itraconazol en 37%, 35% y 43% respectivamente, al ser comparado con itraconazol solo. La farmacocinética de efavirenz no se afectó. Debido a que no es posible realizar una recomendación para la dosis de itraconazol, debería considerarse un tratamiento antifúngico alternativo.

UPosaconazol: ULa coadministración de Stocrin® (400mg una vez al día por vía oral) con UposaconazolU (400mg dos veces al día por vía oral) disminuyó el ABC y la Cmax de Uposaconazol en 50% y 45% respectivamente, al ser comparado con posaconazol sólo. El uso concomitante de posaconazol y Stocrin® debería evitarse a menos que el beneficio en los pacientes supere al riesgo.

Agentes contra la malaria

Atovacuona y proguanil clorhidrato: La coadministración de efavirenz (600 mg una vez al día) con atovacuona y proguanil (250/100 mg dosis única) reduce el ABC y Cmax 75% y 44% para atovacuona y el ABC 43% para proguanil vía inducción de la glucoronidación. La administración concomitante de atovacuona/proguanil con efavirenz debería evitarse siempre que sea posible.

Artemeter/lumefantrina: La coadministración de efavirenz (600 mg una vez al día) con artemeter 20 mg/lumefantrina 120 mg tabletas (64- tabletas dosis por 3 días) resultó en una disminución en las exposiciones (ABC) para artemeter, dihidroartemisinina (metabolito activo del artemeter), y lumefantrina por aproximadamente 51%, 46%, y 21%, respectivamente. La exposición al efavirenz no fue afectada significativamente. Dado que las concentraciones

disminuidas de artemeter, dihidroartemisinina, o lumefantrina puede resultar en una disminución de la eficacia antimalárica, se recomienda precaución cuando sean coadministrados Stocrin® y artemeter/lumefantrina tabletas.

UAgentes reductores de lípidos

Se ha demostrado que la coadministración de Efavirenz con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa atorvastatina, pravastatina o simvastatina, reducen la concentración plasmática de la estatina en voluntarios no infectados.

Los niveles de colesterol han sido monitoreados periódicamente. Los ajustes en la dosis de estatinas pueden requerirse.

UAtorvastatinaU: La coadministración de efavirenz (600mg una vez al día vía oral) con atorvastatina (10mg una vez al día, vía oral) en voluntarios no infectados, disminuye el estado estacionario del ABC y Cmax de atorvastatina en 43% y 12%, respectivamente, de 2-hidroxi atorvastatina en 35% y 13% respectivamente, de 4-hidroxi atorvastatina en 4% y 47% respectivamente e inhibidores activos totales de la HMG-CoA reductasa en 34% y 20% respectivamente, comparado con la administración única de atorvastatina.

UPravastatina:U La coadministración de efavirenz (600mg una vez al día, vía oral) con pravastatina (40mg una vez al día, vía oral) en voluntarios no infectados disminuye el estado estacionario de ABC y Cmax de pravastatina en 40% y 18% respectivamente, comparado con la administración única de pravastatina.

Simvastatina: La coadministración de efavirenz (600mg una vez al día, vía oral) con simvastatina (40mg una vez al día, vía oral) en voluntarios no infectados disminuyó el estado estacionario de ABC y Cmax de simvastatina en 69% y 76% respectivamente, de ácido de simvastatina en 58% y 51% respectivamente, inhibidores activos totales de la HMG-CoA reductasa en 60% y 62% respectivamente, e inhibidores totales de la HMG-CoA reductasa en 60% y 70% respectivamente comparado con la administración única de simvastatina.

La coadministración de efavirenz con atorvastatina, pravastatina o simvastatina no afectó los valores de ABC o Cmax de efavirenz. No fueron necesarios ajustes en la dosis para efavirenz.

Anticoagulantes

Warfarina/Acenocumarol: Las concentraciones plasmáticas y efectos son potencialmente incrementados o disminuidos por Stocrin®.

Anticonvulsivantes:

UCarbamacepinaU: La coadministración de efavirenz (600mg una vez al día, vía oral) con carbamacepina (400mg una vez al día) en voluntarios no infectados produjo una interacción en dos vías. El estado estacionario de ABC, Cmax y Cmin de carbamacepina disminuye 27%, 20% y 35% respectivamente, mientras el estado estacionario de ABC, Cmax y Cmin de efavirenz disminuye 36%, 21% y 47% respectivamente. El estado estacionario de ABC, Cmax y Cmin del metabolito activo epóxido de carbamacepina permanece invariable. Los niveles plasmáticos de la carbamacepina deberían ser monitoreados periódicamente. No existen datos con coadministración de altos niveles para ninguno de los medicamentos; sin embargo, no puede hacerse recomendación sobre la dosis y se debería considerar un tratamiento alternativo anticonvulsivante.

UOtros anticonvulsivantes: UNo existen datos disponibles sobre las interacciones potenciales de efavirenz con fenitoína, fenobarbital, u otros anticonvulsivantes que son sustratos de las isoenzimas CYP450. Cuando el Efavirenz es administrado concomitantemente con estos agentes, existe un riesgo potencial de incremento o reducción de concentraciones plasmáticas para cada agente, sin embargo, el monitoreo periódico de los niveles plasmáticos debe ser llevado a cabo. Estudios de interacciones específicas no han sido desarrollados con efavirenz y vigabatrina o gabapentina. Las interacciones clínicamente significativas no deberían ser esperadas debido a que vigabatrina y gabapentina son eliminados exclusivamente en la orina sin cambios y sería improbable el que compitan por las mismas enzimas metabólicas y vías de eliminación del efavirenz.

Otras interacciones Farmacológicas

UAnticonceptivos Hormonales

U Anticonceptivos Orales:U Cuando un anticonceptivo oral (0.035mg de etinilestradiol / 0.25mg de norgestimato una vez diaria) y efavirenz (600 mg una vez diaria) fueron coadministrados por 14 días, efavirenz no tuvo efecto en las concentraciones de etinilestradiol, sin embargo las concentraciones plasmáticas de norelgestromina y levonorgestrel, metabolitos activos del norgestimato, disminuyeron marcadamente en presencia de efavirenz (el ABC, la Cmax y la Cmin, de la norelgestromina disminuyeron en 64%, 46% y 82% respectivamente y el ABC, la Cmax y la Cmin del levonorgestrel disminuyeron en 83%, 80% y 86 respectivamente). No se conoce la significancia clínica de estos efectos. No se observó ningún efecto del etinilestradiol/ norgestimato en las concentraciones plasmáticas del efavirenz.

U Inyección: La información disponible con respecto a la administración de efavirenz y el anticonceptivo hormonal inyectable es limitada. En un estudio de interacción farmacológica a 3 meses de acetato de depo-medroxiprogesterona (DMPA por sus siglas en inglés) y efavirenz, los niveles plasmáticos de progesterona en todos los individuos se mantuvo inferior a 5ng/mL, conllevando a la supresión de la ovulación.

U Implantes: Podría esperarse una reducción en la exposición del etonogestrel debido a la inducción de CYP3A4 por efavirenz, y se han realizado reportes postmercadeo ocasionales sobre la falla anticonceptiva con etonogestrel en pacientes expuestos a efavirenz.

Inmunosupresores: U Cuando se administra Efavirenz con un inmunosupresor metabolizado por la CYP3A4 (ej. Ciclosporina, tacrolimus o sirolimus), se puede esperar una disminución de la exposición al inmunosupresor, debido a la inducción de la CYP3A4. Puede ser requerido un ajuste de la dosis del inmunosupresor. Es recomendado el monitoreo de cerca de la concentración de los inmunosupresores por lo menos 2 semanas (hasta ser alcanzadas concentraciones estables) cuando se inicia o se detiene el tratamiento con efavirenz.

U Metadona: U En un estudio de consumidores de drogas IV infectados con VIH, la administración de efavirenz con metadona produjo una disminución de los niveles plasmáticos de metadona y signos de abstinencia opiácea. Se aumentó la dosis de metadona en un 22% promedio para aliviar los síntomas de abstinencia. Se debería monitorizar a los pacientes para signos de

abstinencia y se debe aumentar la dosis de metadona requerida para aliviar estos síntomas de abstinencia.

UAntidepresivosU: No hay efectos clínicamente significativos en los parámetros farmacocinéticos cuando paroxetina y efavirenz son coadministrados. No es necesario ajustar la dosis de efavirenz ni de paroxetina cuando los medicamentos se coadministran. La sertralina no alteró significativamente la farmacocinética de efavirenz. Efavirenz disminuyó la C_{max}, C₂₄ y ABC de sertralina en 28.6 46.3 %. La dosis de sertralina debe ser aumentada cuando se administra con efavirenz para compensar la inducción del metabolismo de sertralina por el efavirenz. Los aumentos de la dosis de sertralina deberían ser guiados por la respuesta clínica. Cuando se administró Bupropion (150 mg dosis única, de liberación sostenida) con efavirenz (600 mg una vez al día) se redujo el ABC y C_{max} en un 55% y 34%, respectivamente. El ABC de hidroxibupropion no tuvo cambios y la C_{max} se incrementó a través de la inducción del CYP2B6 en un 50%. El incremento de la dosis de bupropion debería guiarse por la respuesta clínica, pero no debería exceder la dosis máxima recomendada. No se requiere ajuste de efavirenz.

Cetirizina: La cetirizina no tuvo efecto significativo sobre los parámetros farmacocinéticos de efavirenz. Efavirenz disminuyó la C_{max} de la cetirizina en 24% pero no alteró su ABC. No se espera que estos cambios sean clínicamente significativos. No es necesario ajustar la dosis de efavirenz ni de cetirizina cuando los medicamentos son coadministrados.

Lorazepam: Efavirenz aumento la C_{max} de lorazepam y su ABC en 16.3 % y 7.3 % respectivamente. Es poco probable que la interacción farmacocinética de efavirenz sobre lorazepam sea clínicamente significativa. No es necesario ajustar la dosis de efavirenz ni de lorazepam cuando los medicamentos son coadministrados.

Bloqueadores de canales de Calcio: La coadministración de efavirenz (600mg al día por vía oral) con diltiazem (240mg al día por vía oral) en voluntarios no infectados disminuyó el estado estacionario de ABC, C_{max} y C_{min} del diltiazem en 69%, 60% y 63% respectivamente; para el desacetil diltiazem en 75%, 64% y 62% respectivamente; y N – monodesmetil diltiazem en 37%, 28% y 37% respectivamente, comparado con la administración de diltiazem sólo. Los ajustes de dosis para diltiazem deberían ser guiados a partir de la respuesta clínica (consulte la circular de producto diltiazem).

Aunque los parámetros farmacocinéticos de efavirenz se incrementaron ligeramente (11-16%), no se considera que estos cambios presenten relevancia clínica y por lo tanto, no se requiere ajuste en la dosis para efavirenz cuando se administra con diltiazem.

No se encuentran disponibles datos sobre las interacciones de efavirenz con otros bloqueadores de los canales de calcio que sean sustratos de la enzima CYP3A4 (e.g. verapamilo, felodipino, nifedipino, nicardipino). Cuando efavirenz es administrado de manera concomitante con estos agentes, existe una reducción potencial de las concentraciones plasmáticas del bloqueador de los canales de Calcio. Los ajustes de dosis deberían ser guiados a partir de la respuesta clínica (consulte la circular de producto del fabricante del bloqueador de canal de calcio).

Pruebas de Interacción con Canabinoides: Efavirenz no se une a los receptores canabinoides. Se han reportado resultados falsos positivos de la prueba urinaria de canabinoides con algunos ensayos de screening en voluntarios no infectados e infectados con VIH que recibieron Stocrin®. La confirmación de las pruebas de screening positivas para canabinoides por un método más específico tal como la cromatografía de gases/espectrometría de masas es recomendado.

**3.1.9.6. 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 acetaminofen. 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.

<i>Rango de peso (Kg)</i>	<i>Edad (años)</i>	<i>Dosis (tabletas masticables)</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

- 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 Tablet

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.

3.1.9.7. DOLEX NIÑOS 3.2% JARABE DOLEX NIÑOS 100 mg TABLETAS MASTICABLE

Expediente : 19933739/32187
Radicado : 2017166083/2017166086
Fecha : 15/11/2017
Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada 100mL contienen 3.2g de Acetaminofen
- Cada tableta masticable contiene 100mg de Acetaminofen Encapsulado 92% (Acetaminofen 92% + Etilcelulosa 8%) Equivalente A Acetaminofen

Forma farmacéutica: Jarabe / Tableta Masticable

Indicaciones: Analgésico, Antipiretico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Precauciones y advertencias: En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento que contiene acetaminofén/paracetamol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, no deben consumir las formulaciones que contienen sorbitol. Cada 5 ml del producto contienen 2 gramos de sorbitol. Si los síntomas persisten, consulte a su médico. Manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Grupo Etario
- Modificación de contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Información Para Prescribir Producto 1: Dolex Niños 3.2% Jarabe: Versión 13 (Octubre de 2017) GDS V7.0
- Información Para Prescribir Producto 2: Dolex Niños 100 mg Tabletas masticables: Versión 13 (Octubre de 2017) GDS V7.0

Nueva Dosificación:

Producto 1: Dolex Niños 3.2% Jarabe

Información para prescribir:

Para niños de 2 a 12 años:

Se administra únicamente por vía oral.

Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).

Presione (empuje) fuertemente la tapa de seguridad hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda.

Mida la cantidad exacta de líquido en el dosificador que viene con el producto, el cual esta graduado en mililitros y le permite medir la dosis de acuerdo al peso.

Haga que el niño tome el líquido. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de Peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (mL)
12,0 – 14,0	2	4,5
14,1 – 16,0	3	5,5
16,1 – 18,-	4	6
18,2 – 20,1	5	6,5
20,2 – 22,2	6	7
22,3 – 25,0	7	8
25,1 – 28,1	8	9
28,2 – 31,7	9	10
31,8 – 36,0	10	11,5
36,1 – 41,0	11	13
41,1 – 45,0	12	14,5

La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.

No exceder la dosis recomendada.

No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas

Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.

Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el período más corto de tratamiento.

No use por más de 3 días sin consultar al médico.

Información para el consumidor:

Para niños de 2 a 12 años: Elija la dosis según el peso actual del niño, si no lo sabe consulte la edad en la siguiente tabla. Presione fuertemente la tapa hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda. Mida la cantidad exacta con el

dosificador (jeringa) siguiendo las siguientes instrucciones y haga que el niño tome el jarabe.

Introduzca el dosificador (jeringa) en el frasco, la cual deberá estar limpia y seca. Extraiga con el dosificador (jeringa) la cantidad de jarabe requerida. Verifique que la cantidad de mililitros medida en el dosificador coincida con la recomendada en la tabla.

Administre únicamente por vía oral.

Para saber la dosis adecuada siga la siguiente tabla o consulte a su médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (años)	Dosis (mL)
12.0 - 14.0	2	4.5
14.1 - 16.0	3	5.5
16.1 - 18.1	4	6
18.2 - 20.1	5	6.5
20.2 - 22.2	6	7
22.3 - 25.0	7	8
25.1 - 28.1	8	9
28.2 - 31.7	9	10
31.8 - 36.0	10	11.5
36.1 - 41.0	11	13
41.1 - 45.0	12	14.5

La dosis máxima en 24 horas es 60 mg/kg distribuida en dosis individuales de 10 mg/Kg.

No exceder la dosis recomendada.

No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas

Debe esperar mínimo 4 horas entre cada dosis.

Debe usar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia, y la duración de tratamiento más corta.

No use por más de 3 días sin consultar al médico

Producto 2: Dolex Niños 100 mg Tabletas masticables

Información para prescribir:

Para niños de 2 a 12 años.

Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).

Administrar únicamente por vía oral.

Haga que el niño mastique las tabletas. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de Peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (tabletas)
12,0 – 14,0	2	1,5
14,1 – 16,0	3	2,0
16,1 – 18,1	4	2,0
18,2 – 20,1	5	2,0
20,2 – 22,2	6	2,5
22,3 – 25,0	7	2,5
25,1 – 28,1	8	3,0
28,2 – 31,7	9	3,5
31,8 – 36,0	10	4,0
36,1 – 41,0	11	4,5
41,1 – 45,0	12	4,5

Niños de 2 a 12 años: La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.

No exceder la dosis recomendada.

No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas

Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.

Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el período más corto de tratamiento.

No use por más de 3 días sin consultar al médico

Niños menores de 2 años: No recomendado.

Información para el consumidor:

Para niños de 2 a 12 años.

Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño. Si no lo sabe, consulte la edad en la siguiente tabla

Administrar únicamente por vía oral.

Haga que el niño mastique las tabletas. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (años)	Dosis (tabletas masticables)
12.0 – 14.0	2	1.5
14.1 – 16.0	3	2.0
16.1 - 18.1	4	2.0
18.2 - 20.1	5	2.0
20.2 - 22.2	6	2.5

22.3 - 25.0	7	2.5
25.1 - 28.1	8	3.0
28.2 - 31.7	9	3.5
31.8 - 36.0	10	4.0
36.1 - 41.0	11	4.5
41.1 - 45.0	12	4.5

La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.

No exceder la dosis recomendada.

No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas

Debe esperar mínimo 4 horas entre cada dosis.

Debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia y la duración de tratamiento más corta.

No use por más de 3 días sin consultar al médico

Niños menores de 2 años: No recomendado.

Sobredosis: (este ítem aplica para los 2 productos)

Información para prescribir:

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

Si se confirma o sospecha una sobredosis, se debe acudir inmediatamente al hospital o centro médico más cercano para tratamiento y manejo por expertos, 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.

3.1.10 MODIFICACIÓN DE VÍA DE ADMINISTRACIÓN

3.1.10.1 AZACITIDINA 100 mg

Expediente : 20101081
Radicado : 2017071958 / 20181050347
Fecha : 15/03/2018
Interesado : Gador S.A.S

Composición: Cada ampolla contiene 100mg de Azacitidina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos que no se consideran aptos para el trasplante de células madre hematopoyéticas y que padecen: síndromes mielodisplásicos (SMD) intermedios 2 y de alto riesgo, según el sistema internacional de puntuación pronóstica (IPSS). Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) con el 10 al 29 % de blastos medulares sin trastorno mieloproliferativo. Leucemia mieloide aguda (LMA) con el 20 al 30 % de blastos y displasia multilínea, según la clasificación de la organización mundial de la salud (OMS).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes. Tumores hepáticos malignos avanzados. Lactancia.

Solicitud:

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018002783 emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.1.10.1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de vía de administración.
- Inserto versión 002/2018

Nueva vía de administración:
Intravenosa (I.V.) y Subcutánea (S.C.)

Nuevas contraindicaciones:
Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes.
Tumores hepáticos malignos avanzados. Embarazo. Lactancia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 04 de 2017 SEM, numeral 3.1.10.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de vía de administración.**
- **Inserto versión 002/2018**

Nueva vía de administración:
Intravenosa (I.V.) y Subcutánea (S.C.)

Nuevas contraindicaciones:
Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes.
Tumores hepáticos malignos avanzados. Embarazo. Lactancia

3.1.13. UNIFICACIONES

3.1.13.1. PREDNISOLONA ACETATO

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo prednisolona acetato en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración: Suspensión oftálmica de Prednisolona acetato 10 mg/ml

Forma farmacéutica: Suspensión oftálmica

Indicaciones: Tratamiento de estados inflamatorios de la córnea, conjuntiva y segmentos anteriores del globo ocular.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del medicamento.

Está contraindicado en caso de infecciones oculares purulentas agudas no tratadas, herpes simple superficial (o epitelial) agudo, queratitis (queratitis dendríticas), vaccinia, varicela y la mayoría de las infecciones virales de la córnea y conjuntiva; infecciones micobacterianas como tuberculosis ocular, afecciones fúngicas del ojo.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

El uso prolongado de la suspensión oftálmica de prednisolona acetato puede aumentar la presión intraocular en pacientes susceptibles, pudiendo provocar glaucoma, daño del nervio óptico, defectos en la agudeza visual y en los campos de visión. Los esteroides deben administrarse con precaución en presencia de glaucoma, y se debe monitorizar la presión intraocular de manera frecuente.

El uso prolongado del producto puede suprimir la respuesta inmune en el paciente aumentando por lo tanto el riesgo de que se produzcan infecciones oculares secundarias.

Los colirios con corticoesteroides no se deben usar durante más de 10 días a menos que haya una intensa supervisión oftálmica con comprobaciones regulares de la presión intraocular.

El uso prolongado puede resultar en la formación de catarata subescapular posterior.

El uso de esteroides después de una operación de cataratas puede retrasar la cicatrización y aumentar la posibilidad de formación de vesículas.

El uso de esteroides intraoculares puede prolongar y exacerbar las infecciones oculares virales, incluido el herpes simple. En el caso de pacientes con antecedentes de herpes simple, el tratamiento con esteroides tópicos se efectuará con precaución.

En caso de infecciones purulentas el uso de corticosteroides puede enmascarar o intensificar la infección. Si tras un uso prolongado del preparado, persistieran los síntomas de inflamación, se deberá considerar la posibilidad de infección fúngica.

Una vez instaurada la terapia, se deberá tener precaución en no discontinuarla prematuramente.

Utilizar con precaución en lesiones que cursan con adelgazamiento de la córnea o esclerótica, ya que podría derivar en una perforación.

Se debe tener en cuenta la posibilidad de producirse una supresión suprarrenal con el uso prolongado y frecuente de dosis altas de esteroides tópicos, especialmente en bebés y niños.

Informe a los pacientes que si la inflamación o el dolor de los ojos persisten por más de 48 horas o se agrava, deben consultar a un médico. Informe a los pacientes que para evitar lesiones o contaminación ocular, se debe tener cuidado de evitar tocar la punta del gotero con los párpados o cualquier otra superficie. El uso de este gotero por más de una persona puede propagar la infección. Mantenga el envase bien cerrado cuando no lo use. Mantener fuera del alcance de los niños.

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

Embarazo

No hay datos relativos al uso de prednisolona en mujeres embarazadas.

La administración de corticoesteroides en animales gestantes se ha asociado con anomalías en el desarrollo fetal. Por tanto, este medicamento debe usarse con precaución durante el embarazo y sólo si el beneficio potencial supera el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

No se conoce si la aplicación tópica de prednisolona acetato podría suponer una absorción sistémica suficiente como para detectarse en la leche materna. Por tanto, no se recomienda su uso en mujeres en periodo de lactancia.

Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento en la población pediátrica

Geriátrico

Uso No se han observado diferencias generales en seguridad o eficacia entre pacientes mayores y jóvenes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Después de la aplicación del colirio, el paciente puede presentar visión borrosa transitoria que puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Si los pacientes se ven afectados, no deben conducir ni usar maquinaria hasta que la visión sea clara.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología

Una o dos gotas instiladas en el ojo(s) afectado(s) de 2 a 4 veces al día, pudiendo aumentarse la frecuencia, a criterio médico. Durante las primeras 24 a 48 horas, la dosificación puede aumentarse con seguridad a 2 gotas cada hora. El médico puede elegir la dosis que ofrezca el mejor efecto terapéutico en cada caso.

Se debe tener cuidado de no interrumpir la terapia prematuramente.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia en la población pediátrica.

Vía de administración:

Conjuntival

Interacciones:

Se espera que el tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A, incluyendo medicamentos que contienen cobicistat, aumente el riesgo de reacciones adversas sistémicas. Se debe evitar esa combinación, a menos que el beneficio supere al riesgo aumentado de reacciones adversas sistémicas relacionadas con los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes han de estar sometidos a seguimiento para comprobar las reacciones sistémicas de los corticosteroides.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Categorías de frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); Muy

raras (<1/10,000) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico

No conocida: Hipersensibilidad, urticaria

Trastornos del sistema nervioso

No conocida: Cefalea

Trastornos oculares

No conocida: Aumento de la presión intraocular*
Cataratas (incluida subescapular)*
Penetración ocular (perforación escleral o corneal)*
Sensación de cuerpo extraño
Infección ocular (incluidas infecciones bacterianas, fúngicas

y virales)

Irritación ocular
Dolor ocular
Hiperemia ocular

Visión borrosa/ Trastornos visuales

Midriasis

Trastornos gastrointestinales

No conocida: Disgeusia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

No conocida: Prurito, Erupción

Condición de Venta:

Con fórmula facultativa.

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica fueron incluidos en Norma Farmacológica 11.3.7.0.N10

3.1.13.2. DIMETILPOLISILOXANO

Radicado : 20181080550

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo dimetilpolisiloxano en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración: 66.6 mg por cada mililitro

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: Antiflatulento

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la simeticona o a alguno de los excipientes

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Si los síntomas empeoran o persisten, o en caso de estreñimiento prolongado, el paciente debe consultar con su médico.

Población pediátrica

La simeticona no está recomendada para el tratamiento de los cólicos del lactante debido a la limitada información disponible.

Embarazo

No hay datos o estos son limitados con respecto al uso de simeticona en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción.

No hay evidencia de perjuicio en embarazadas, debido a la falta de absorción digestiva de la simeticona por la madre.

Lactancia

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

No obstante, no se espera que haya excreción ni de este principio activo ni de sus metabolitos debido a la falta de absorción y metabolización de la simeticona por parte de la madre.

Debido a que la simeticona no se absorbe a través del tracto gastrointestinal, este medicamento puede ser empleado en embarazadas y mujeres que estén en periodo de lactancia, siempre que el beneficio supere los riesgos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. No se ha descrito ningún efecto en este sentido.

Interacciones:

El efecto antiespumante de la simeticona (Dimetilpolisiloxano) puede ser afectado por la ingesta simultánea de antiácidos, hidróxido de aluminio, carbonato de magnesio. Adicionalmente la coadministración con antiácidos y con antagonistas tipo H2 como la cimetidina contribuye a disminuir o a inactivar la actividad de las enzimas presentes en la formulación.

El uso concomitante de Levotiroxina y Simeticona puede provocar una disminución de la eficacia de la Levotiroxina.

Reacciones Adversas:

Con la administración de simeticona se han informado de las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud:

Trastornos gastrointestinales: Náuseas, Vómito, Diarrea y Estreñimiento.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad, tales como erupción cutánea, picor, edema de la cara o de la lengua o dificultad respiratoria.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y niños mayores de 12 años:

40mg a 90 mg 4 veces al día de simeticona (0.5 ml a 1.3 ml) 3 veces al día.

No administrar más de 495 mg de simeticona al día (7.5 ml por día)

Población pediátrica:

Niños de 0 a 2 años: 22.5 mg de simeticona (0.3 ml) al día

Niños de 2 a 12 años: 45 mg de simeticona (0.7 ml) 3 veces al día

No administrar más de 225 mg de simeticona (3.4 ml) al día.

Forma de administración:

La administración debe realizarse después de las comidas.

Vía de Administración:

Vía Oral

Condición de Venta: Sin fórmula facultativa

3.1.13.3. GENTAMICINA

Expediente : 1998839

Radicado : 20181015668

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo gentamicina en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada ampolla de 1 mL contiene gentamicina 40 mg.

Cada ampolla de 2 mL contiene gentamicina 80 mg.

Cada ampolla de 3 mL contiene gentamicina 120 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la Gentamicina.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la gentamicina o a otros aminoglucósidos o a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- Antecedente de reacción tóxica seria (ototoxicidad o nefrotoxicidad) con el uso de la gentamicina u otro aminoglucósido.

Advertencias y precauciones:

Se recomienda administrar gentamicina, únicamente cuando no exista otra alternativa terapéutica y se pueda realizar monitorización estricta en pacientes con alteración de la función renal, en tratamientos prolongados o cuando se emplean dosis superiores a las recomendadas, por haber sido comunicados trastornos del VIII par craneal y de la función renal.

Con el fin de prevenir potenciales efectos tóxicos en determinados pacientes, deben monitorizarse los niveles plasmáticos de gentamicina, evitando concentraciones pico superiores a 12 mcg/ml y valle superiores a 2 mcg/ml. La aparición de signos de nefro u ototoxicidad determinará un reajuste de la dosificación o de la suspensión del tratamiento según los casos.

El régimen antibiótico de gentamicina debe ser revisado tan pronto como sea posible según el tipo de bacteria y la susceptibilidad a los agentes antimicrobianos.

Ototoxicidad

La neurotoxicidad, se manifiesta como ototoxicidad auditiva bilateral y/o vestibular. En primer lugar, suele producirse pérdida de audición en las frecuencias altas, detectable únicamente por audiometría. Puede aparecer vértigo, pudiendo ser indicio de lesión vestibular. El riesgo de ototoxicidad por aminoglucósidos está en relación con el grado de exposición tanto con las concentraciones plasmáticas pico como valle.

En todos los pacientes que desarrollen tinnitus, mareos o pérdida de audición, el médico tratante debe considerar la posibilidad de suspender este antibiótico, excepto en aquellos casos en que la gentamicina parece ser el único tratamiento probado. Los pacientes que desarrollan lesiones cocleares o vestibulares pueden no manifestar síntomas durante el tratamiento que advierta de la toxicidad del VIII par craneal, pudiendo producirse pérdida auditiva bilateral total o parcial irreversible, una vez finalizado el mismo. La ototoxicidad debida a aminoglucósidos es, generalmente, irreversible. En pacientes que han sido tratados previamente con fármacos que probablemente afecten la función del VIII par craneal (por ejemplo, estreptomicina, neomicina, kanamicina, etc.), la gentamicina debe usarse con precaución y tener presente que los efectos tóxicos pueden ser acumulativos con estos agentes. Los diuréticos potentes, como el ácido etacrínico y la furosemida, se han asociado con la disfunción del VIII par craneal, y se debe evitar el uso concomitante de cualquiera de estos fármacos con gentamicina. Se cree que los diuréticos intravenosos pueden causar un aumento bastante rápido en los niveles séricos de gentamicina y potenciar la ototoxicidad.

Nefrotoxicidad

La nefrotoxicidad producida por los aminoglucósidos se caracteriza por la existencia de numerosos trastornos renales, afectando principalmente a las células del túbulo proximal, ya que en el córtex se produce acumulación del fármaco. Se produce reabsorción del aminoglucósido a nivel del túbulo renal, con el subsiguiente almacenamiento en las células tubulares. Se manifiesta como un nivel elevado de nitrógeno ureico en sangre o de creatinina en suero o una disminución en el aclaramiento de creatinina y suele ser reversible al finalizar el tratamiento. Puede aparecer hematuria, aumento o disminución de la frecuencia de la micción o del volumen de orina, la alteración del sedimento con cilindruria y enzimuria

El riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad, inducida por gentamicina es mayor en pacientes con función renal alterada y en aquellos que reciben la dosis terapéutica durante un período de tiempo prolongado, así como terapias concomitantes con otros agentes ototóxicos o nefrotóxicos. Otros factores que pueden aumentar el riesgo de toxicidad son la edad avanzada, la inmadurez renal de los prematuros o recién nacidos y la deshidratación.

Debido a las elevadas concentraciones de gentamicina en la orina y en el aparato excretor, los pacientes deben estar bien hidratados para evitar o minimizar la irritación química de los túbulos renales.

Sobreinfección

Al igual que con otros antibióticos, el tratamiento con gentamicina ocasionalmente puede resultar en un crecimiento excesivo de organismos no susceptibles. Si se produce una sobreinfección, se deben tomar las medidas adecuadas.

Acción de Bloqueo Neuromuscular:

Se han notificado casos de bloqueo neuromuscular y parálisis respiratoria en el gato que recibió altas dosis (40 mg / kg) de gentamicina. La posibilidad de que estos fenómenos ocurran en el hombre se debe considerar si la gentamicina se administra a pacientes que reciben anestesia general y / o agentes bloqueadores neuromusculares, como succinilcolina y tubocurarina, o en pacientes que reciben transfusiones masivas de sangre anticoagulada con citrato.

Los aminoglucósidos se deben usar con precaución en pacientes con trastornos neuromusculares, como miastenia grave o parkinsonismo, ya que estos medicamentos pueden agravar la debilidad muscular debido a sus

posibles efectos parecidos al curare en la unión neuromuscular. La acción de bloqueo neuromuscular producida por gentamicina en animales puede ser antagonizada por neostigmina o calcio.

Durante o después del tratamiento con gentamicina, se han descrito parestesias, tetania, signos positivos de Chvostek y Trousseau y confusión mental en pacientes con hipomagnesemia, hipocalcemia e hipocalcemia. Cuando esto ha ocurrido en bebés, se ha descrito tetania y debilidad muscular. Tanto los adultos como los bebés requieren terapia electrolítica correctiva. El control de la función renal durante el tratamiento con gentamicina, como con otros aminoglucósidos, es particularmente importante en tales pacientes. Se ha informado de un síndrome tipo Fanconi, con aminoaciduria y acidosis metabólica en algunos adultos y niños que reciben inyecciones de gentamicina.

Contiene bisulfito de sodio, que puede causar reacciones de tipo alérgico, incluyendo síntomas anafilácticos y episodios asmáticos potencialmente mortales en ciertas personas susceptibles. La prevalencia general de la sensibilidad al sulfito en la población general es desconocida y probablemente baja. La sensibilidad al sulfito se observa con mayor frecuencia en personas asmáticas que en personas no asmáticas.

En caso de intervención quirúrgica, se debe informar al anestesiólogo de la administración de este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen estudios controlados con gentamicina en mujeres embarazadas. Gentamicina atraviesa la placenta y se han detectado concentraciones en sangre fetal del orden de 1/3 de la concentración en sangre materna.

Sin embargo, y debido a la posibilidad de la aparición de efectos fetotóxicos, la relación beneficio-riesgo en embarazadas debe estudiarse cuidadosamente cuando se requiera administrar gentamicina a pacientes con infecciones que comprometan la vida en las que no se pueda utilizar un tratamiento alternativo o cuando otros tratamientos hayan fracasado, informando sobre el peligro potencial para el feto.

Lactancia

Gentamicina se excreta en leche materna a concentraciones similares a las plasmáticas. Los aminoglucósidos se absorben escasamente a través del tracto gastrointestinal, por tanto, no es probable que el lactante absorba cantidades significativas de aminoglucósidos o que éstas produzcan problemas graves en él. Se valorará el posible beneficio respecto al riesgo en su administración durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La administración de dosis terapéuticas de gentamicina no interfiere en la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis y pauta de administración se establecen según la gravedad de la infección, la sensibilidad de microorganismo responsable, la edad, el peso, la función renal y el estado general del paciente. En pacientes con infecciones graves y en casos de insuficiencia renal es aconsejable la monitorización de los niveles plasmáticos de gentamicina. El rango terapéutico de la gentamicina está comprendido entre 5 y 10 mcg/ml, siendo el pico no superior a 10-12 mcg/ml (medido de 15 a 30 minutos después de la inyección) y el valle inferior a 2 mcg/ml (medido justo antes de la dosis siguiente).

La gentamicina se administra normalmente por vía intramuscular, pero puede administrarse por vía intravenosa cuando la administración intramuscular no es factible, por ejemplo, en pacientes en shock, con trastornos hemorrágicos, quemaduras graves o reducción de la masa muscular. La dosis recomendada y las precauciones para la administración IM y IV son idénticas. Cuando se administra por vía intravenosa, la dosis prescrita debe administrarse lentamente durante no menos de 3 minutos directamente en una vena o en el tapón venoso. La administración intravenosa directa rápida puede dar lugar, inicialmente, a concentraciones potencialmente neurotóxicas y es esencial que la dosis prescrita se administre durante el período de tiempo recomendado. Alternativamente, la dosis prescrita debe disolverse en 50 a 100 ml de solución salina normal o dextrosa en agua destilada al 5%, pero no en soluciones que contengan bicarbonato, y la solución se infunde durante un periodo de 30-120 minutos. En lactantes y niños, el volumen de la solución para diluir debe ser menor.

- **Pacientes con función renal normal:**

Adultos: 3 mg/kg/día, administrada en forma de dosis única diaria o repartidas en tres dosis, 1 mg/kg cada 8 h.

Para el tratamiento de infecciones graves y en aquellos casos en que la susceptibilidad del germen es pequeña puede ser necesaria una dosis máxima diaria de 5 mg/kg. En infecciones respiratorias en pacientes con fibrosis quística dosis de 8-10 mg/kg/día están recomendadas. Si inicialmente se administra una dosis mayor a 3 mg/kg/día, se debe reducir a 3 mg/kg/día cuando esté clínicamente indicado.

La duración usual del tratamiento con gentamicina es de siete a diez días, pero en caso necesario el fármaco puede administrarse durante períodos prolongados de tiempo, preferiblemente a dosis menores y se recomienda el control de la función renal, auditiva y vestibular, ya que es más probable que ocurra toxicidad con el tratamiento extendido.

La administración en forma de dosis única diaria (3 mg/kg/día) por infusión intravenosa durante 60 minutos es una pauta posológica alternativa en pacientes adultos no neutropénicos y pacientes inmunocompetentes con una función renal normal.

La dosis única diaria será utilizada en las indicaciones clínicas donde se haya demostrado su eficacia.

Niños: la dosis es de 6 a 7,5 mg/kg/día (2-2,5 mg/kg administrados cada 8 horas).

Lactantes y recién nacidos de más de una semana: la dosis es de 7,5 mg/kg/día (2,5 mg/kg administrados cada 8 horas).

Prematuros o recién nacidos a término de hasta una semana de edad: la dosis es de 5 mg/kg/día (2,5 mg/kg administrados cada 12 horas).

- **Pacientes con insuficiencia renal:**

Deben ser monitorizados para adecuar las concentraciones plasmáticas terapéuticas, bien disminuyendo la dosis o incrementando el intervalo de dosificación entre dosis.

Como orientación se puede adecuar la dosis en insuficiencia renal teniendo en cuenta los valores de creatinina sérica y aclaramiento de la creatinina endógena y aclaramiento plasmático después de una dosis de carga inicial de 1 mg/kg.

El nivel de creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina deben controlarse a intervalos regulares de tiempo con el fin de detectar nefrotoxicidad inicial y/o ajustar el régimen posológico de gentamicina. Esto tiene particular importancia en pacientes con insuficiencia renal grave.

Dosis única diaria

Después de la administración inicial de gentamicina en forma de dosis única, al cabo de 24 horas se debe controlar la función renal y antes de administrar la siguiente dosis se miden los niveles séricos: si el nivel valle es menor de 2 mcg/ml se mantiene la dosis seleccionada; si es mayor de 2 mcg/ml se aumenta el intervalo de dosificación o bien se reduce la dosis siguiente.

Dosis intermitente

Dado que la concentración sérica de creatinina tiene una alta correlación con la vida media en suero de la gentamicina, esta prueba de laboratorio puede proporcionar una guía para el ajuste del intervalo entre las dosis. El intervalo entre dosis (en horas) puede aproximarse multiplicando el nivel de creatinina sérica (mg/dl) por 8. Por ejemplo, un paciente que pesa 60 kg con un nivel de creatinina sérica de 2 mg/dl podría recibir 60 mg (1 mg/kg) cada 16 horas (2 x 8).

En pacientes con infecciones sistémicas graves e insuficiencia renal, puede ser conveniente administrar el antibiótico con más frecuencia pero en dosis reducidas. En tales pacientes, las concentraciones séricas de gentamicina deben medirse de manera que resulten niveles adecuados pero no excesivos. Una concentración máxima y mínima medida de forma intermitente durante la terapia proporcionará una guía óptima para ajustar la dosis. Después de la dosis inicial habitual, una guía aproximada para determinar la dosis reducida a intervalos de ocho horas es dividir la dosis normalmente recomendada por el nivel de creatinina sérica. Por ejemplo, después de una dosis inicial de 60 mg (1 mg/kg), un paciente que pesa 60 kg con un nivel de creatinina sérica de 2 mg/dl podría recibir 30 mg cada ocho horas (60/2). Cabe señalar que el estado de la función renal puede estar cambiando a lo largo del proceso infeccioso.

Se recomienda realizar la determinación de concentraciones plasmáticas de gentamicina al inicio del tratamiento, normalmente tras la tercera dosis de mantenimiento y a continuación, a intervalos de 3-4 días. Con las pautas posológicas en forma de dosis única diaria, siempre se obtienen niveles pico superiores, por lo que únicamente es necesario monitorizar los niveles valle.

Gentamicina es fácilmente eliminada de circulación sistémica por hemodiálisis y en cierta medida por diálisis peritoneal en pacientes con falla renal grave. Por lo tanto, es necesario una dosis complementaria de 1-1,7 mg/kg, tras cada sesión con el fin de restablecer los niveles plasmáticos terapéuticos.

Otras poblaciones de riesgo:

Pacientes ancianos: pueden necesitar dosis de mantenimiento menores que los jóvenes, para obtener concentraciones plasmáticas terapéuticas. La dosis debe ajustarse al peso corporal y a la función renal.

Pacientes obesos: la dosis inicial debe calcularse en el peso ideal más un 40% de exceso de peso.

Pacientes con quemaduras y pacientes con infecciones graves: pueden necesitar una administración mayor o intervalos de cuatro a seis horas debido a que en estos casos la vida media del fármaco es menor.

Vía de Administración:

Intramuscular.

Intravenosa.

Interacciones:

El uso simultáneo con otros aminoglucósidos o capreomicina, puede aumentar el riesgo de ototoxicidad, nefrotoxicidad y de bloqueo neuromuscular.

La administración de aminoglucósidos con amfotericina, clindamicina, vancomicina, agentes inmunosupresores y agentes citotóxicos (por ejemplo ciclosporina, tacrolimus cisplatino y daunorubicina) pueden aumentar la capacidad para producir nefrotoxicidad. Asimismo, el uso conjunto de

aminoglucósidos con cefalosporinas (por ejemplo cefalotina) puede aumentar la toxicidad del fármaco, con riesgo de nefrotoxicidad.

El efecto bloqueante neuromuscular de las sales de magnesio puede verse incrementado en pacientes tratados con gentamicina. Los efectos de fármacos utilizados en el tratamiento de miastenia gravis (por ejemplo neostigmina and piridostigmina) se reducen por el mismo mecanismo.

Debe evitarse el uso simultáneo de metoxiflurano con aminoglucósidos, ya que puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad. Los diuréticos potentes como el ácido etacrínico y la furosemida incrementan la ototoxicidad de gentamicina.

Los anestésicos hidrocarburos halogenados por inhalación, transfusiones masivas de sangre citrada pueden potenciar el bloqueo neuromuscular.

La administración conjunta de gentamicina con bloqueantes neuromusculares, como por ejemplo succinilcolina, pancuronio, tubocurarina, pueden potenciar el bloqueo neuromuscular dando lugar a una prolongada debilidad del músculo esquelético con casos de parálisis respiratoria, por su efecto aditivo al competir el aminoglucósido con la acetilcolina en la placa neuroefectora.

La gentamicina puede potenciar medicamentos anticoagulantes como warfarina.

Los antihistamínicos, buclizina, ciclizina, loxapina, meclozina, fenotiazinas, tioxantenos o trimetobenzamida, pueden enmascarar los síntomas de ototoxicidad de los aminoglucósidos.

Si se produce absorción sistémica de malation, puede interaccionar dando lugar a depresión respiratoria.

El uso simultáneo con analgésicos opiáceos puede ser aditivo con los efectos depresores respiratorios a nivel central.

El uso simultáneo o secuencial de antibióticos polipeptídicos (colistina, polimixina) con aminoglucósidos puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad y/o de bloqueo neuromuscular que puede dar lugar a depresión o parálisis respiratoria (apnea).

Las mezclas extemporáneas de aminoglucósidos con antibióticos beta-lactámicos (penicilina) pueden originar una inactivación mutua significativa. Puede ocurrir una reducción de la vida media sérica cuando un aminoglucósido o medicamentos del tipo penicilina se administran por vías separadas. La inactivación de los aminoglucósidos es clínicamente significativa sólo en pacientes con insuficiencia renal grave. La inactivación puede continuar en muestras de líquidos corporales recogidas para analizar, obteniéndose lecturas inexactas de aminoglucósidos. Estas muestras deben manejarse adecuadamente (valoradas rápidamente, congeladas o tratadas con beta-lactamasas).

Cuando se administran simultáneamente aminoglucósidos con indometacina puede disminuirse la eliminación renal del antibiótico con riesgo de toxicidad, por una posible reducción de su aclaramiento renal.

El uso concomitante con bifosfonatos puede aumentar el riesgo de hipocalcemia.

Carboxipenicilinas (piperacilina): hay estudios en los que se ha registrado inhibición del efecto antibiótico de ambos compuestos al administrarlos a pacientes con insuficiencia renal, por formación de compuestos biológicamente inactivos.

Incompatibilidades

Los aminoglucósidos deben ser administrados de forma separada, cualquiera que sea su vía de administración, no debiendo ser físicamente premezclados con otros fármacos.

Reacciones adversas

La ototoxicidad y la nefrotoxicidad son los efectos secundarios más comunes asociados con el uso de la gentamicina. Ambos efectos están relacionados con la insuficiencia renal y, por lo tanto, la dosis en dichos pacientes se debe ajustar según lo sugerido. Además, ha habido informes raros de cambios en el balance de electrolitos que incluyen hipocalcemia e hipocalemia causadas por disfunción tubular renal.

Trastornos del oído y del laberinto:

Puede ocurrir daño vestibular y ototoxicidad. Esto generalmente es reversible si se detecta tempranamente y se ajusta la dosis.

**Trastornos renales y urinarios:
Nefrotoxicidad, insuficiencia renal aguda.**

**Trastornos del sistema inmunitario:
Hipersensibilidad, reacciones anafilácticas.**

**Trastorno de la sangre y del sistema linfático:
Anemia, discrasias sanguíneas, granulocitopenia (reversible).**

**Trastornos del sistema nervioso
Convulsiones, toxicidad del sistema nervioso central (incluida encefalopatía, confusión, letargo, depresión mental y alucinaciones), bloqueo neuromuscular.**

**Trastornos hepatobiliares
Función hepática anormal.**

**Trastornos metabólicos y nutricionales
Hipomagnesemia (en tratamiento prolongado). Hipocalcemia e hipocalcemia.**

**Infecciones e infestaciones
Las combinaciones de antibióticos que contienen gentamicina se han asociado con casos raros de diarrea por Clostridium difficile.**

**Desórdenes gastrointestinales
Estomatitis, náusea, vómitos.**

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Urticaria, dermatitis de contacto alérgica, púrpura.**

Condición de Venta: Con formula facultativa.

3.1.13.4. GUAIFENESINA - BROMHEXINA CLORHIDRATO

Radicado : 2016088622

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con los principios activos guaifenesina y bromhexina clorhidrato en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada 100 mL de jarabe contiene Guaifenesina 2 g + Bromhexina clorhidrato 0,08 g

Forma farmacéutica:

Jarabe

Indicaciones:

Expectorante, mucolítico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes, embarazo y lactancia.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Como los mucolíticos pueden perturbar la barrera de la mucosa digestiva, en pacientes con úlcera gastroduodenal se deberá evaluar cuidadosamente la necesidad de su uso frente al riesgo de hemorragia.

Se deberá administrar con precaución en pacientes con enfermedad renal o hepática grave.

Este medicamento no se debe utilizar para el tratamiento de tos crónica o persistente, ni cuando la tos va acompañada de secreción excesiva, salvo indicación médica. Se debe considerar la relación riesgo-beneficio en los siguientes casos: pacientes asmáticos, con antecedentes de broncoespasmo o con otra insuficiencia respiratoria grave o inadecuada capacidad para toser, ya que un aumento de las secreciones puede dar lugar a la obstrucción de las vías respiratorias si la expectoración no es adecuada.

Una tos persistente puede ser un signo de una enfermedad grave. Si la tos persiste durante más de 7 días, tiende a ser recurrente, o va acompañada de

fiebre, erupción o dolor de cabeza persistente, deberá consultar a un médico.

Al inicio del tratamiento la fluidificación y movilización de las secreciones puede obstruir los bronquios parcialmente, lo cual se irá atenuando a lo largo del tratamiento.

No se recomienda el uso concomitante de medicamentos supresores de la tos.

No exceder la dosis recomendada.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa/galactosa o deficiencia de sucrosa-isomaltosa no deben tomar este medicamento.

Este producto contiene etanol (alcohol), situación que debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia, y en las personas que padecen alcoholismo. Consulte a su médico antes de usar.

Se han reportado reacciones cutáneas graves, tales como eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/necrosis epidérmica tóxica (NET) y pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), asociadas a la administración de bromhexina hidrocloreto. Si el paciente presenta síntomas o signos de exantema progresivo (en ocasiones asociado a ampollas o lesiones de las mucosas), se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con bromhexina hidrocloreto y se debe consultar a un médico.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La bromhexina atraviesa la barrera placentaria. No hay estudios de teratogénesis suficientes en animales. En clínica, el seguimiento de embarazadas expuestas a tratamiento con bromhexina y guaifenesina es insuficiente para poder excluir totalmente el riesgo. En consecuencia, no se recomienda utilizar bromhexina/guaifenesina durante el embarazo.

Lactancia

Bromhexina y guaifenesina se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna, por lo tanto, no se recomienda su uso en mujeres en periodo de lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este producto contiene etanol (alcohol); adicionalmente, durante el tratamiento con bromhexina se pueden presentar mareos. Aspectos que se deben tener en cuenta al momento de conducir o manejar máquinas.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y adolescentes a partir de 12 años: 2 cucharadas de 5 mL 3 veces al día.

Niños de 6 a 12 años de edad: 1 cucharada de 5 mL 3 veces al día.

Niños de 2 a 6 años de edad: 1/4 de cucharada de 5mL 3 veces al día.
Administrar bajo supervisión médica.

Interacciones:

Antitusivos (anticolinérgicos, antihistamínicos, etc). La administración simultánea de un antitusivo provoca la inhibición del reflejo de la tos y puede causar obstrucción del moco fluidificado por la bromhexina.

Inhibidores de la secreción bronquial (anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos H₁, antiparkinsonianos, inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO), neurolépticos). Pueden antagonizar los efectos de la bromhexina.

Si se recoge una muestra de orina dentro de las 24 horas siguientes a la toma de una dosis del medicamento, un metabolito de la guaifenesina puede causar interferencia de color en la determinación de la concentración de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) y ácido vanilmandélico (VMA) en orina.

El producto contiene alcohol y puede potenciar el efecto de los depresores del Sistema Nervioso Central.

Reacciones adversas:

Trastornos del sistema nervioso: somnolencia, mareo, vértigo y cefalea.

Trastornos gastrointestinales: vómito, diarrea, náuseas y dolor en la parte superior del abdomen.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo prurito y urticaria, erupción en la piel.

Condición de Venta:
Sin fórmula facultativa.

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica fueron incluidos en Norma Farmacológica 16.5.0.0.N30

3.1.13.5. ETRAVIRINA

CONCEPTO: La siguiente unificación aplica para las siguientes composiciones y forma farmacéutica:

Forma farmacéutica: Tableta

Composición:

Cada tableta contiene 25 mg

Cada tableta contiene 100 mg

Cada tableta contiene 200 mg

Indicaciones: En combinación con otros productos medicinales antirretrovirales, Intelence está indicado para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (vih-1) en pacientes adultos con experiencia en tratamiento antirretroviral, incluidos aquellos que tienen resistencia al Inhibidor de la Transcriptasa inversa de los no análogos nucleósido de la transcriptasa reversa (innti) y en pacientes pediátricos previamente tratados con antirretrovirales a partir de los 6 años de edad.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes. Administración concomitante con Elbasvir/grazoprevir.

Precauciones y Advertencias:

Se deberá advertir a los pacientes que la terapia antirretroviral actual no curará la infección por VIH y que no se ha comprobado que impida la

transmisión del VIH a otras personas a través de la sangre o el contacto sexual. El paciente deberá continuar tomando las precauciones adecuadas.

Lo óptimo es combinar etravirina con otros antirretrovirales que muestren actividad frente al virus del paciente.

Se ha observado una disminución de la respuesta viral a etravirina en pacientes con 3 o más de las siguientes mutaciones virales: V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V y G190A/S.

Las conclusiones en relación con la relevancia de las mutaciones particulares y patrones mutacionales están sujetas a cambio con los datos adicionales y se recomienda consultar siempre los sistemas actuales de interpretación para analizar los resultados de las pruebas de resistencia.

No hay otros datos disponibles que los datos de interacción entre medicamentos cuando etravirina se coadministra con raltegravir o maraviroc.

Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves con etravirina; raramente se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme (<0.1%). El tratamiento con etravirina se debe interrumpir en caso de aparecer una reacción cutánea grave.

Los datos clínicos son limitados y no puede descartarse un aumento del riesgo de reacciones cutáneas, en pacientes con casos previos de reacción cutánea asociada a Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Análogos de Nucleosidos. Se debe tener precaución en estos pacientes, especialmente en caso de antecedentes de reacción cutánea grave a fármacos.

Se han comunicado con el uso de Etravirina casos de síndromes de hipersensibilidad graves, incluyendo Erupción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) y NET (necrólisis epidérmica tóxica), algunas veces mortales. El síndrome de Erupción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos se caracteriza por erupción, fiebre, eosinofilia y afectación sistémica (incluyendo, aunque no únicamente, erupción grave o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, mialgias o artralgias, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hepatitis y eosinofilia). Los síntomas aparecen generalmente alrededor de las 3-6

semanas y en la mayoría de los casos se resuelven favorablemente tras el cese del tratamiento y el inicio de la terapia con corticoides.

Se debe advertir a los pacientes que acudan al médico en el caso de aparición de erupción grave o reacciones de hipersensibilidad. Los pacientes diagnosticados de reacción de hipersensibilidad mientras que están en tratamiento con etravirina deben interrumpir inmediatamente dicho tratamiento.

El retraso en la interrupción del tratamiento con etravirina tras la aparición de erupción grave puede provocar una reacción que ponga en riesgo la vida. Los pacientes que han suspendido el tratamiento debido a reacciones de hipersensibilidad no deben reiniciar el tratamiento con etravirina.

Exantema

Se han notificado casos de exantema con el uso de etravirina. En general, el exantema fue de intensidad leve a moderada, más frecuente en la segunda semana de tratamiento y, poco frecuente después de la 4ª semana. El exantema fue generalmente autolimitado y se resolvió en 1 ó 2 semanas sin necesidad de interrumpir la terapia. Cuando se prescriba etravirina a mujeres, el prescriptor ha de ser conocedor de que la incidencia de exantema es mayor en las mujeres.

Pacientes de edad avanzada La experiencia en los pacientes de edad avanzada es limitada: en los ensayos de fase III, 6 pacientes de 65 años o mayores y 53 pacientes de 56 a 64 años de edad, recibieron etravirina. El tipo y la incidencia de las reacciones adversas en los pacientes mayores de 55 años fueron similares a las observadas en los pacientes de menos edad.

Embarazo Debido a que la exposición a etravirina aumenta durante el embarazo, se debe tener precaución en aquellas pacientes embarazadas que requieran medicación concomitante o tengan comorbilidades que puedan aumentar aún más la exposición de etravirina.

Pacientes con enfermedades concomitantes **Insuficiencia hepática** Etravirina se metaboliza y elimina principalmente por el hígado y se une fuertemente a las proteínas plasmáticas. Se pueden esperar efectos de la fracción no unida (no han sido estudiados) y por lo tanto, se aconseja precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. etravirina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), por lo que no se recomienda su uso en este tipo de pacientes.

Pacientes coinfectados por VHB (virus de la hepatitis B) y/o VHC (virus de la hepatitis C) Se debe tener precaución en pacientes con coinfección por el virus de la hepatitis B o C, ya que los datos actuales disponibles son limitados. No se puede excluir un aumento potencial del riesgo de aumento de las enzimas hepáticas.

Peso y parámetros metabólicos Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Síndrome de reconstitución inmune Los pacientes infectados por el VIH que presentan una inmunodeficiencia grave cuando se inicia el TARC (Tratamiento Antirretroviral Combinado), pueden mostrar una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas asintomáticos o latentes y provocar situaciones clínicas graves o un empeoramiento de los síntomas. Por lo general, estas reacciones se observan en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos de estas reacciones son, retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y proceder a su tratamiento cuando sea necesario.

También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Osteonecrosis Aunque la etiología se considera multifactorial (incluyendo el uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunosupresión grave, mayor índice de masa corporal), se han notificado casos de osteonecrosis concretamente en pacientes con la enfermedad del VIH avanzada y/o exposición crónica a TARC. Se debe informar a los pacientes que soliciten

asesoramiento médico si presentan dolor en las articulaciones, rigidez en las articulaciones o dificultad del movimiento.

Interacciones con otros medicamentos

No se recomienda combinar etravirina con tipranavir/ritonavir, debido a una interacción farmacocinética marcada (disminución del 76% del AUC de etravirina) que podría afectar significativamente a la respuesta a etravirina. No se recomienda la combinación de etravirina con simeprevir, daclatasvir, atazanavir/cobicistat o darunavir/cobicistat.

Intolerancia a la lactosa y alactasia etravirina 25 mg comprimidos Cada comprimido contiene 40 mg de lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

etravirina 100 mg comprimidos Cada comprimido contiene 160 mg de lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

Dosificación:

Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH. etravirina debe administrarse siempre en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

Posología Adultos La dosis recomendada de etravirina para adultos es de 200 mg (dos comprimidos de 100 mg) tomados por vía oral dos veces al día, después de una comida.

Población pediátrica (de entre 6 y 18 años de edad)

La dosis recomendada de etravirina para pacientes pediátricos (de entre 6 y 18 años de edad y con un peso al menos de 16 kg) se establece en función del peso corporal. Los comprimidos de etravirina se deben tomar por vía oral, después de una comida.

Dosis recomendada de etravirina para pacientes pediátricos de entre 6 y 18 años de edad.

Peso corporal	Dosis	Comprimidos
---------------	-------	-------------

≥ 16 a < 20 kg	100 mg dos veces al día	cuatro comprimidos de 25 mg dos veces al día o un comprimido de 100 mg dos veces al día
≥ 20 a < 25 kg	125 mg dos veces al día	cinco comprimidos de 25 mg dos veces al día o un comprimido de 100 mg y un comprimido de 25 mg dos veces al día
≥ 25 a < 30 kg	150 mg dos veces al día	seis comprimidos de 25 mg dos veces al día o un comprimido de 100 mg y dos comprimidos de 25 mg dos veces al día
≥ 30 kg	200 mg dos veces al día	ocho comprimidos de 25 mg dos veces al día o dos comprimidos de 100 mg dos veces al día o un comprimido de 200 mg dos veces al día

Población pediátrica (menores de 6 años de edad) No se ha establecido la seguridad y eficacia de etravirina en niños menores de 6 años o con un peso menor de 16 kg. No se dispone de datos.

Dosis omitidas

Si el paciente olvida tomar una dosis de etravirina y se acuerda en las 6 horas siguientes a la hora habitual, el paciente debe tomar cuanto antes la dosis después de una comida, y continuar con la siguiente dosis a la hora prevista. Si han pasado más de 6 horas desde la hora habitual de la toma, el paciente no debe tomar la dosis omitida, limitándose a tomar la siguiente dosis a la hora prevista.

Pacientes de edad avanzada

La información sobre el uso de etravirina en pacientes mayores de 65 años es limitada, por lo que se debe utilizar con precaución en esta población.

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A o B de Child-Pugh); etravirina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado la farmacocinética de etravirina en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Por lo tanto, etravirina no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

No es preciso ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia renal

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de etravirina en niños

Embarazo y posparto

En base a los escasos datos disponibles, no se requiere ajuste de dosis durante el embarazo y posparto.

Forma de administración

Vía oral. Se debe indicar a los pacientes que traguen el/los comprimido/s entero/s con líquido, por ejemplo agua. Los pacientes que no pueden tragar el/los comprimido/s entero/s pueden disolverlo/s en un vaso de agua. Para mayor información sobre la disolución del medicamento antes de la administración.

Embarazo

En general, cuando se decida utilizar agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH en mujeres embarazadas, y por tanto, reducir el riesgo de transmisión vertical del VIH al recién nacido, a la hora de determinar la seguridad del feto, se deben tener en cuenta tanto los datos en animales como la experiencia clínica en mujeres embarazadas.

Se ha observado que etravirina atraviesa la placenta en ratas embarazadas, pero no se sabe si también ocurre en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en relación al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal. Atendiendo a los datos en animales, el riesgo de malformaciones en humanos es poco probable. Los datos clínicos no generan preocupación por la seguridad, aunque son limitados.

Lactancia

Se desconoce si etravirina se excreta en la leche materna. Como recomendación general, con el fin de evitar la transmisión del VIH, se recomienda que bajo ninguna circunstancia las madres infectadas por el VIH den lactancia materna a sus hijos.

Fertilidad

No hay datos disponibles en seres humanos acerca del efecto de etravirina sobre la fertilidad. En ratas no se han observado efectos del tratamiento con etravirina sobre el apareamiento ni la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de etravirina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se han notificado reacciones adversas, como somnolencia y vértigo en pacientes tratados con etravirina, con frecuencia similar a placebo. No hay indicios de que etravirina pueda alterar la capacidad del paciente para conducir y utilizar máquinas, pero hay que tener en cuenta el perfil de reacciones adversas del medicamento.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Medicamentos que afectan a la exposición de etravirina Etravirina se metaboliza por las enzimas CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19, y a continuación los metabolitos sufren glucuronidación por la uridina difosfato glucuronosil transferasa (UDPGT). Los medicamentos que inducen las enzimas CYP3A4, CYP2C9 o CYP2C19 pueden aumentar el aclaramiento de etravirina, lo que reduce su concentración plasmática. La administración conjunta de etravirina y medicamentos que inhiben las enzimas CYP3A4, CYP2C9 o CYP2C19 puede disminuir el aclaramiento de etravirina y, por consiguiente, incrementar su concentración plasmática. Medicamentos afectados por el uso de Etravirina es un inductor débil de la CYP3A4. La administración conjunta de etravirina con medicamentos metabolizados principalmente por la CYP3A4, puede disminuir las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos, lo que podría reducir o acortar sus efectos terapéuticos. Etravirina es un inhibidor débil de las enzimas CYP2C9 y CYP2C19. Etravirina es también un inhibidor débil de la glucoproteína P. La administración conjunta con medicamentos metabolizados principalmente por las enzimas CYP2C9 o CYP2C19, o transportados por la glucoproteína P, puede elevar las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos, lo que podría aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos o alterar su perfil de reacciones adversas.

En la tabla 1 se enumeran las interacciones conocidas y teóricas con determinados medicamentos antirretrovirales y de otros tipos. La tabla no incluye todas las posibles interacciones. Tabla de interacciones

En la siguiente tabla se enumeran las interacciones entre etravirina y los medicamentos administrados de forma simultánea (el aumento se indica con “↑”, la disminución con “↓”, la ausencia de cambios con “↔”, no realizado con “NR” y el intervalo de confianza con “IC”).

Medicamento	Efecto en Etravirina o concomitante	Comentario clínico
-------------	-------------------------------------	--------------------

↑ = aumentar, ↓ = disminuir, ↔ = sin cambios

Agentes antivirales del VIH: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN)		
efavirenz * nevirapina *	↓ etravirina	No se ha demostrado que la combinación de dos NNRTI sea beneficiosa. El uso concomitante de INTELENCE® con efavirenz o nevirapina puede causar una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de etravirina y la pérdida del efecto terapéutico de INTELENCE®. INTELENCE® y otros NNRTIs no deben administrarse conjuntamente.
delavirdine	↑ etravirina	No se ha demostrado que la combinación de dos NNRTI sea beneficiosa. INTELENCE® y delavirdine no deben administrarse conjuntamente.
Agentes antivirales del VIH: inhibidores de la proteasa (IP)		
atazanavir * (sin ritonavir)	↓ atazanavir	El uso concomitante de INTELENCE® con atazanavir sin dosis bajas de ritonavir puede causar una alteración significativa en la concentración plasmática de atazanavir. INTELENCE® no debe ser co-administrado con atazanavir sin ritonavir de dosis baja.
atazanavir / ritonavir *	↓ atazanavir ↑ etravirina	El uso concomitante de INTELENCE® con atazanavir / ritonavir puede causar una disminución significativa de atazanavir C _{min} y la pérdida del efecto terapéutico de atazanavir. Además, se prevé que la exposición sistémica media (AUC) de etravirine después de la administración conjunta de INTELENCE® con atazanavir / ritonavir sea mayor que la exposición

Medicamento	Efecto en Etravirina o concomitante	Comentario clínico
		sistémica media de etravirina observada en los ensayos de Fase 3 después de la administración conjunta de INTELENCE® y darunavir / ritonavir (como parte del régimen de fondo). INTELENCE® y atazanavir / ritonavir no deben administrarse conjuntamente.
darunavir / ritonavir *	↓ etravirina	La exposición sistémica media (AUC) de etravirina se redujo cuando INTELENCE® se coadministraba con darunavir / ritonavir. Debido a que todos los sujetos en la fase 3 ensayos recibieron darunavir / ritonavir como parte del régimen de fondo y etravirina exposiciones de estos ensayos se determinó que eran seguros y eficaces, INTELENCE® y darunavir / ritonavir puede ser co-administrado sin ajustes de dosis.
fosamprenavir (sin ritonavir)	↑ amprenavir	El uso concomitante de INTELENCE® con fosamprenavir sin dosis bajas de ritonavir puede causar una alteración significativa en la concentración plasmática de amprenavir. INTELENCE® no debe ser co-administrado con fosamprenavir sin dosis bajas de ritonavir.
fosamprenavir / ritonavir *	↑ amprenavir	Debido a un aumento significativo en la exposición sistémica de amprenavir, no se han establecido las dosis apropiadas de la combinación de INTELENCE® y fosamprenavir / ritonavir. INTELENCE® y fosamprenavir / ritonavir no deben administrarse conjuntamente.
indinavir *	↓ indinavir	El uso concomitante de INTELENCE® con

Medicamento	Efecto en Etravirina o concomitante	Comentario clínico
(sin ritonavir)		indinavir sin dosis bajas de ritonavir puede causar una alteración significativa en la concentración plasmática de indinavir. INTELENCE® no debe ser co-administrado con indinavir sin dosis bajas de ritonavir.
lopinavir / ritonavir *	↓ etravirina	La exposición sistémica media (AUC) de etravirina se redujo después de la administración conjunta de INTELENCE® con lopinavir / ritonavir (tableta). Debido a que la reducción de la exposición sistémica media de etravirina en presencia de lopinavir / ritonavir es similar a la reducción de la exposición sistémica media de etravirina en presencia de darunavir / ritonavir, INTELENCE® y lopinavir / ritonavir se pueden administrar conjuntamente sin ajustes de dosis .
nelfinavir (sin ritonavir)	↑ nelfinavir	El uso concomitante de INTELENCE® con nelfinavir sin dosis bajas de ritonavir puede causar una alteración significativa en la concentración plasmática de nelfinavir. INTELENCE® no se debe administrar concomitantemente con nelfinavir sin dosis bajas de ritonavir.
ritonavir *	↓ etravirina	El uso concomitante de INTELENCE® con ritonavir 600 mg dos veces al día puede causar una disminución significativa en la concentración plasmática de etravirina y la pérdida del efecto terapéutico de INTELENCE®. INTELENCE® y la oferta de ritonavir 600 mg no deben administrarse conjuntamente.
saquinavir / ritonavir *	↓ etravirina	La exposición sistémica media (AUC) de etravirina se redujo cuando

Medicamento	Efecto en Etravirina o concomitante	Comentario clínico
		INTELENCE® se coadministraba con saquinavir / ritonavir. Debido a que la reducción de la exposición sistémica media de etravirina en presencia de saquinavir / ritonavir es similar a la reducción de la exposición sistémica media de etravirina en presencia de darunavir / ritonavir, INTELENCE® y saquinavir / ritonavir se pueden administrar conjuntamente sin ajustes de dosis.
tipranavir / ritonavir *	↓ etravirina	El uso concomitante de INTELENCE® con tipranavir / ritonavir puede causar una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de etravirina y la pérdida del efecto terapéutico de INTELENCE®. INTELENCE® y tipranavir / ritonavir no deben administrarse conjuntamente.
Antagonistas de CCR5		
maraviroc *	↔ etravirina ↓ maraviroc	Cuando INTELENCE® se administra concomitantemente con maraviroc en ausencia de un potente inhibidor de CYP3A (p. Ej., Inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir), la dosis recomendada de maraviroc es de 600 mg dos veces al día. No es necesario ajustar la dosis de INTELENCE®.
maraviroc / darunavir / ritonavir * †	↔ etravirina ↑ maraviroc	Cuando INTELENCE® es coadministrado con maraviroc en presencia de un potente inhibidor del CYP3A (por ejemplo, ritonavir impulsó inhibidor de proteasa), la dosis recomendada de maraviroc es de 150 mg dos veces al ajuste de la dosis de

Medicamento	Efecto en Etravirina o concomitante	Comentario clínico
		INTELENCE® se necesita.
Otros agentes		
Antiarrítmicos : digoxina *	↔ etravirina ↑ digoxina	Para los pacientes que están iniciando una combinación de INTELENCE® y la digoxina, la dosis más baja de la digoxina inicialmente debe ser prescrito. Para los pacientes con un régimen de digoxina estable e iniciar INTELENCE®, no se necesita ajustar la dosis de INTELENCE® ni de digoxina. Las concentraciones séricas de digoxina deben controlarse y utilizarse para la titulación de la dosis de digoxina para obtener el efecto clínico deseado.
amiodarona, bepidil, disopiramida, flecainida, lidocaína (sistémica), mexiletina, propafenona, quinidina	↓ antiarrítmicos	Las concentraciones de estos antiarrítmicos pueden disminuir cuando se administran conjuntamente con INTELENCE®. INTELENCE® y antiarrítmicos deben co-administrarse con precaución. Se recomienda el monitoreo de la concentración de drogas, si está disponible.
Anticoagulantes : warfarina	↑ anticoagulantes	Las concentraciones de warfarina pueden aumentar cuando se administran conjuntamente con INTELENCE®. La relación internacional normalizada (INR) debe controlarse cuando la warfarina se combina con INTELENCE®.
Anticonvulsivos : carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	↓ etravirina	La carbamazepina, el fenobarbital y la fenitoína son inductores de las enzimas CYP450. INTELENCE® no debe utilizarse en combinación con carbamazepina, fenobarbital, fenitoína o como co-administración puede causar disminuciones significativas en las

Medicamento	Efecto en Etravirina o concomitante	Comentario clínico
		concentraciones plasmáticas de etravirina y pérdida del efecto terapéutico de INTELENCE®.
Antifúngicos: fluconazol *, voriconazol *	↑ etravirina ↔ fluconazol ↑ voriconazol	La coadministración de etravirina y fluconazol aumentó significativamente las exposiciones a etravirina. La cantidad de datos de seguridad para estas exposiciones aumentadas de etravirina es limitada, por lo tanto, etravirina y fluconazol deben administrarse conjuntamente con precaución. No es necesario ajustar la dosis de INTELENCE® o fluconazol.
		La administración concomitante de etravirina y voriconazol aumentó significativamente las exposiciones a etravirina. La cantidad de datos de seguridad para estas exposiciones aumentadas de etravirina es limitada, por lo tanto, etravirina y voriconazol deben administrarse conjuntamente con precaución. No es necesario ajustar la dosis de INTELENCE® o voriconazol.
Antifúngicos : itraconazol, ketoconazol, posaconazol	↑ etravirina ↓ itraconazol ↓ ketoconazol ↔ posaconazol	Posaconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de etravirina. Itraconazol y ketoconazol son inhibidores potentes, así como sustratos de CYP3A4. El uso sistémico concomitante de itraconazol o ketoconazol y INTELENCE® puede aumentar las concentraciones plasmáticas de etravirina. Al mismo tiempo, las concentraciones plasmáticas de itraconazol o ketoconazol pueden disminuir por INTELENCE®. Los ajustes

Medicamento	Efecto en Etravirina o concomitante	Comentario clínico
		de dosis para itraconazol, ketoconazol o posaconazol pueden ser necesarios dependiendo de los otros medicamentos administrados conjuntamente.
Antifúngicos : claritromicina *	↑ etravirina ↓ claritromicina ↑ 14-OH-claritromicina	Exposición Claritromicina se redujo en INTELENCE® ; sin embargo, las concentraciones del metabolito activo, 14-hidroxi-claritromicina, se incrementaron. Debido a que la 14-hidroxi-claritromicina tiene actividad reducida contra el complejo Mycobacterium avium (MAC), la actividad global contra este patógeno puede verse alterada. Las alternativas a la claritromicina, como la azitromicina, deben considerarse para el tratamiento del MAC.
Antimicobacterianos: rifampina, rifapentina	↓ etravirina	La rifampicina y la rifapentina son potentes inductores de las enzimas CYP450. INTELENCE® no debe utilizarse con rifampicina o rifapentina como co-administración puede causar disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de etravirina y pérdida del efecto terapéutico de INTELENCE®.
Antimicobacterias: rifabutina *	↓ etravirina ↓ rifabutina ↓ 25-O – desacetyl rifabutin	Si INTELENCE® NO se coadministra con un inhibidor de la proteasa / ritonavir, se recomienda administrar rifabutina a una dosis de 300 mg qd. Si INTELENCE® se coadministra con darunavir / ritonavir, lopinavir / ritonavir o saquinavir / ritonavir, a continuación, rifabutina no debe ser administrado conjuntamente debido a la posibilidad de una reducción significativa de la exposición etravirina.

Medicamento	Efecto en Etravirina o concomitante	Comentario clínico
Benzodiazepinas: diazepam	↑ diazepam	El uso concomitante de INTELENCE® con diazepam puede aumentar las concentraciones plasmáticas de diazepam. Una disminución en la dosis de diazepam puede ser necesaria.
Corticosteroides : dexametasona (sistémica)	↓ etravirina	La dexametasona sistémica induce CYP3A y puede disminuir las concentraciones plasmáticas de etravirina. Esto puede provocar la pérdida del efecto terapéutico de INTELENCE®. La dexametasona sistémica se debe usar con precaución o se deben considerar alternativas, particularmente para el uso a largo plazo.
Productos herbales : hierba de San Juan (Hypericum perforatum)	↓ etravirina	El uso concomitante de INTELENCE® con productos que contienen hierba de San Juan puede causar disminuciones significativas en las concentraciones plasmáticas de etravirina y la pérdida del efecto terapéutico de INTELENCE®. INTELENCE® y productos que contengan hierba de San Juan no deben administrarse conjuntamente.
Inhibidores de HMG-CoA reductasa : atorvastatin *	↔ etravirina ↓ atorvastatina ↑ 2-OH-atorvastatina	La combinación de INTELENCE® y atorvastatin se puede administrar sin ajustes de dosis, sin embargo, la dosis de atorvastatin puede necesitar ser alterada en función de la respuesta clínica.
fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin	↔ etravirina ↑ fluvastatina, ↓ lovastatina, ↔ pravastatina, ↔ rosuvastatina, ↓ simvastatina	No se espera interacción entre pravastatin, rosuvastatin e INTELENCE®. Lovastatina y simvastatina son sustratos de CYP3A y co-administración con INTELENCE® puede resultar en

Medicamento	Efecto en Etravirina o concomitante	Comentario clínico
		concentraciones plasmáticas más bajas del inhibidor de la reductasa de HMG-CoA. La fluvastatina es metabolizado por CYP2C9 y co-administración con INTELENCE® puede resultar en mayores concentraciones plasmáticas de inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Los ajustes de dosis para estos inhibidores de HMG-CoA reductasa pueden ser necesarios.
Inmunosupresores : ciclosporina, sirolimus, tacrolimus	↓ inmunosupresor	INTELENCE® e inmunosupresores sistémicos deben administrarse conjuntamente con precaución debido a las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, sirolimus, tacrolimus o pueden ser afectados.
Analgésicos narcóticos: metadona *	↔ etravirina ↔ metadona	INTELENCE® y metadona pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis, sin embargo, se recomienda la monitorización clínica de los síntomas de abstinencia como terapia de mantenimiento con metadona puede ser necesario ajustar en algunos pacientes.
Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5) : sildenafil *, vardenafil, tadalafil	↓ sildenafil ↓ N-desmetil-sildenafil	INTELENCE® y el sildenafil pueden administrarse conjuntamente sin ajustes de dosis, sin embargo, puede necesitar ser alterado basado en el efecto clínico de la dosis de sildenafil.
Inhibidores de la Agregación Plaquetaria: clopidogrel	↓ metabolito de clopidogrel (activo)	La activación de clopidogrel a su metabolito activo puede disminuir cuando se coadministra clopidogrel con INTELENCE®. Se deben considerar alternativas al clopidogrel.

Condiciona de venta: sin formula facultativa

Vía de administración: Oral.

3.1.13.6. NITRATO DE MICONAZOL

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo nitrato de miconazol en concentraciones y formas farmacéuticas descritas a continuación:

Concentración: Cada 100 g de crema tópica contiene: Nitrato de miconazol 2,0 g

Forma farmacéutica: Crema

Indicaciones:

Antimicótico de uso tópico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Miconazol o a cualquiera de los excipientes de la fórmula.

Advertencias y Precauciones:

No debe entrar en contacto con la mucosa de los ojos. No aplicar sobre lesiones abiertas

Se deben evitar los vendajes oclusivos, porque crean condiciones que favorecen el crecimiento de levaduras y la liberación de su endotoxina irritante.

Reacciones de hipersensibilidad graves, que incluyen anafilaxia y angioedema, han sido reportadas durante el tratamiento con formulaciones tópicas de miconazol. Si ocurre una reacción que sugiere sensibilidad, el tratamiento debe ser discontinuado.

Riesgo de presentar eventos hemorrágicos si este medicamento se usa concomitante con warfarina.

Monitorizar los niveles de tiempo de protrombina (PT) a los pacientes en tratamiento con warfarina incluso hasta dos semanas después de haber

suspendido el tratamiento con miconazol, ya que ha habido reportes de casos de prolongación del PT durante ese periodo.

Interacciones

Se sabe que el miconazol administrado sistémicamente inhibe CYP3A4 / 2C9. Debido a la disponibilidad sistémica limitada después de la aplicación tópica, clínicamente relevante las interacciones son raras. Sin embargo, en pacientes con anticoagulantes orales, como warfarina, se debe tener precaución y se debe tener un efecto anticoagulante monitoreado.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

En animales, el nitrato de miconazol no ha mostrado efectos teratogénicos pero es fetotóxico a altas dosis orales. Solo pequeñas cantidades de nitrato de miconazol son absorbidas después de la administración tópica. Sin embargo, como con otros imidazoles, el nitrato de miconazol debe usarse con precaución durante el embarazo.

Lactancia

El miconazol aplicado tópicamente se absorbe mínimamente y no se sabe si miconazol se excreta en humanos la leche materna. Se debe tener precaución cuando se usa productos tópicos de miconazol durante la lactancia.

Posología, grupo etario

Aplicar en la piel afectada dos veces por día.

Vía de administración

Tópica

Reacciones Adversas

Se informaron reacciones adversas a medicamentos entre 834 pacientes que recibieron miconazol crema de nitrato al 2% (n = 426) y / o base de crema placebo (n = 408) en 21 doble ciego los ensayos clínicos se presentan en la Tabla 1 a continuación. Por otra parte, droga adversa reacciones de informes espontáneos durante el post-marketing mundial la experiencia con Daktarin que cumple los criterios de umbral se incluye en la Tabla 1.

Las reacciones adversas a los medicamentos se clasifican por frecuencia, utilizando las siguientes convenciones:

Muy común $\geq 1 / 10$

Común $\geq 1 / 100$ y $< 1/10$

Poco frecuentes $\geq 1 / 1,000$ y $< 1/100$

Raras $\geq 1 / 10,000$ y $< 1 / 1,000$

Muy raro $< 1 / 10,000$, incluidos informes aislados.

Reacciones adversas obtenidas de estudios clínicos y post-comercialización la vigilancia se presenta por categoría de frecuencia según la incidencia en ensayos clínicos o estudios de epidemiología, cuando se conocen.

Trastornos de sistema Inmunológico	
Muy raro	Reacción anafiláctica, Hipersensibilidad
Trastornos de Piel y tejido Subcutáneo	
Muy raro	Angioedema, Urticaria, Dermatitis de contacto, Erupción, Eritema, Prurito, sensación de ardor en la piel
Trastornos generales y Condiciones en el Sitio de administración	
Muy raro	Irritación del sitio de aplicación, Prurito en sitio de aplicación, sensación de ardor en sitio de aplicación

Condición de Venta: Con fórmula facultativa

3.1.13.7. MEMANTINA CLORHIDRATO

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo memantina clorhidrato en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración:

Cada cápsula blanda contiene memantina clorhidrato 5 mg

Cada ml de solución oral contiene memantina clorhidrato 10 mg

Forma farmacéutica:

Cápsula blanda

Solución oral

Indicaciones:

Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a memantina o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con epilepsia, antecedentes de crisis convulsivas o en pacientes con factores de riesgo para padecer epilepsia.

Se debe evitar la administración concomitante de antagonistas del N-metil-D-aspartato (NMDA) como la amantadina, la ketamina y el dextrometorfano. Estos compuestos actúan sobre el mismo sistema receptor que memantina y, por lo tanto, las reacciones adversas (principalmente las relacionadas con el sistema nervioso central [SNC]) pueden ser más frecuentes o más intensas.

Todos aquellos factores que aumenten el pH urinario pueden requerir una monitorización rigurosa del paciente. Entre estos factores se incluyen cambios drásticos en la dieta, por ejemplo de una dieta rica en carne (o rica en proteína de origen animal) a una dieta vegetariana, o una ingesta masiva de tampones gástricos alcalinizantes. Asimismo, el pH urinario puede estar elevado en estados de acidosis tubular renal (ATR) o infecciones graves del tracto urinario por bacterias del género *Proteus*.

En pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina 5 – 29 mL/min) la dosis diaria debe ser de 10 mg por día.

En la mayoría de los ensayos clínicos, se excluyeron aquellos pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente, enfermedad cardíaca congestiva (NYHA III-IV) o hipertensión no controlada. Como consecuencia, los datos en estos pacientes son limitados y los pacientes que presenten estas condiciones deben supervisarse cuidadosamente.

La solución oral contiene sorbitol (E420). Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

Memantina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

No existen datos disponibles acerca de exposición en el embarazo. Los estudios en animales indican un potencial para reducir el crecimiento intrauterino con niveles de exposición que son idénticos o ligeramente mayores que la exposición en humanos. Se desconoce el riesgo potencial para los humanos.

Lactancia

Las mujeres que tomen memantina deben suspender la lactancia materna. Se desconoce si memantina se excreta por la leche materna pero, teniendo en cuenta la lipofilia del principio activo, es probable que así sea.

Fertilidad

No se observó ninguna reacción adversa de la memantina sobre fertilidad masculina y femenina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La enfermedad de Alzheimer de moderada a grave afecta normalmente la capacidad para conducir y compromete la capacidad para utilizar máquinas. Además, memantina tiene una influencia de leve a moderada sobre la capacidad de conducción y de utilizar máquinas. Por lo tanto, debe advertirse a los pacientes que tengan cuidado especial.

Dosificación y Grupo Etario:

- **Requiere de supervisión médica con experiencia.**
- **El tratamiento se debe iniciar únicamente si se dispone de un cuidador que monitorice regularmente la toma del fármaco por parte del paciente.**
- **Se debe realizar el diagnóstico siguiendo las directrices actuales.**
- **La tolerabilidad, la dosis y el beneficio de memantina se deben reevaluar dentro de los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento.**
- **La interrupción del tratamiento con memantina se debe considerar cuando ya no se evidencie su efecto terapéutico o si el paciente no tolera el tratamiento.**

Adultos:

La dosis máxima diaria es de 20 mg al día.

La dosis de mantenimiento se alcanza incrementando la dosis 5 mg cada semana durante las primeras 4 semanas de la siguiente manera:

- Para cápsula blanda:

Semana 1: una cápsula blanda de 5 mg al día durante 7 días.

Semana 2: dos cápsulas blandas de 5 mg o una cápsula blanda de 10 mg (10 mg) al día durante 7 días.

Semana 3: tres cápsulas blandas de 5 mg (15 mg) al día durante 7 días.

A partir de la semana 4: dos cápsulas blandas de 10 mg (20 mg) al día durante 7 días.

- Para solución oral:

Semana 1: el paciente debe tomar 0,5 ml de solución (5 mg) por día durante 7 días.

Semana 2: el paciente debe tomar 1 ml de solución (10 mg) por día durante 7 días.

Semana 3: el paciente debe tomar 1,5 ml de solución (15 mg) por día durante 7 días.

A partir de la semana 4: el paciente debe tomar 2 ml de solución (20 mg) una vez al día.

Para las dos formas farmacéuticas, la dosis recomendada de mantenimiento es de 20 mg al día.

Pacientes de edad avanzada:

Basándose en estudios clínicos, la dosis recomendada para los pacientes mayores de 65 años es de 20 mg al día, tal como se ha descrito anteriormente.

Población pediátrica:

No se recomienda el uso de Memantina en niños menores de 18 años.

Insuficiencia renal:

Insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 – 80 ml/min): no es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30-49 ml/min): dosis diaria de 10 mg al día. Si se tolera bien después de al menos 7 días de

tratamiento, la dosis podría aumentarse hasta 20 mg/día de acuerdo con el esquema de titulación estándar.

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 5-29 ml/min.): dosis diaria de 10 mg al día.

Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada no es necesario ajustar la dosis. No se recomienda la administración de Memantina a pacientes con insuficiencia hepática grave.

Las cápsulas blandas y la solución oral pueden administrarse con o sin alimentos.

Vía de administración:

Vía oral

Interacciones:

Debido a los efectos farmacológicos y al mecanismo de acción de la memantina, pueden producirse las siguientes interacciones:

- El mecanismo de acción sugiere que los efectos de la L-dopa, los agonistas dopaminérgicos y los anticolinérgicos pueden aumentar con el tratamiento concomitante de antagonistas del NMDA como memantina. Se pueden reducir los efectos de los barbitúricos y de los neurolépticos. La administración concomitante de memantina y agentes antiespasmódicos, como el dantroleno o el baclofeno, puede modificar sus efectos y hacer necesario un ajuste de la dosis.
- Se debe evitar el uso concomitante de memantina y amantadina, por el riesgo de psicosis farmacotóxica. Los dos compuestos están químicamente relacionados con los antagonistas del NMDA. Esto mismo podría aplicarse para la ketamina y el dextrometorfano. También hay un caso clínico publicado sobre el posible riesgo de la combinación de memantina y fenitoína.
- Otros principios activos, como cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina y nicotina, que utilizan el mismo sistema de transporte catiónico renal que la amantadina, posiblemente también interaccionen con la memantina lo que conlleva un riesgo potencial de aumento de los niveles plasmáticos.

- Cuando se co-administra memantina junto con hidroclorotiazida (HCT) o con cualquier combinación con HCT existe la posibilidad de que se produzca una disminución en los niveles séricos de la HCT.
- En la experiencia post-comercialización, se ha informado de casos aislados de incremento del cociente internacional normalizado (INR), en pacientes tratados concomitantemente con warfarina. Aunque no se ha establecido relación causal, es aconsejable realizar una monitorización estrecha del tiempo de protrombina o INR, en pacientes tratados concomitantemente con anticoagulantes orales.

En estudios farmacocinéticos (FC) a dosis únicas realizados en sujetos jóvenes sanos, no se han observado interacciones relevantes principio activo-principio activo entre memantina y gliburida/metformina o donepezilo.

En un ensayo clínico realizado en sujetos jóvenes sanos, no se han observado efectos relevantes de memantina sobre la farmacocinética de la galantamina.

Memantina no inhibió las isoformas CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavina monooxigenasa, la epóxido hidrolasa o la sulfonación *in vitro*.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas enumeradas a continuación, proceden de los ensayos clínicos realizados con Memantina hidrocloreuro y la experiencia postcomercialización.

Las reacciones adversas se categorizan conforme al sistema de clasificación por órganos, usando la siguiente convención: 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). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: Infecciones fúngicas

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Hipersensibilidad al medicamento

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Somnolencia

Poco frecuentes: Confusión, Alucinaciones¹

Frecuencia no conocida: Reacciones psicóticas²

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Vértigo, Alteración del equilibrio

Poco frecuentes: Alteración de la marcha

Muy raras: Convulsiones

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: Insuficiencia cardíaca

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipertensión

Poco frecuentes: Trombosis venosa/tromboembolismo

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Disnea

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Estreñimiento

Poco frecuentes: Vómitos

Frecuencia no conocida: Pancreatitis²

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Pruebas de función hepática elevadas

Frecuencia no conocida: Hepatitis

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Dolor de cabeza

Poco frecuentes: Fatiga

¹ Las alucinaciones se han observado en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave.

² Se han notificado casos aislados en la experiencia post- comercialización.

En la experiencia postcomercialización, se han notificado episodios de depresión, ideas de suicidio y suicidio.

Condición de Venta:
Con fórmula facultativa.

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica fueron incluidos en Norma Farmacológica 19.18.0.0.N30

3.1.13.8. CLORURO DE POTASIO

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo cloruro de potasio en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración: Cloruro de potasio 2 mEq/ml

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:
Hipopotasemia.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al potasio
Insuficiencia adrenal
Hipercalemia
Función renal disminuida (insuficiencia renal)
Pacientes en tratamiento con digitálicos, con bloqueo cardiaco severo o completo
Oliguria postoperatoria
Shock con reacciones hemolíticas y/o deshidratación
Acidosis metabólica
Pacientes tratados con diuréticos ahorradores de potasio

Advertencias y precauciones especiales de empleo:
La administración se realizará lentamente (10 mmol/h) y debe administrarse bajo estricto control médico.
Durante el tratamiento deben realizarse controles frecuentes del electrocardiograma, así como una monitorización de los electrolitos.
Se debe proceder al control del monograma sérico del paciente, programando la dosis de forma individualizada, según las necesidades del paciente.

En pacientes con una dieta baja en sal particularmente, la alcalosis hipoclorémica hipopotasémica es una posibilidad que puede requerir suplementos de cloruro y de potasio.

El cloruro de potasio parenteral puede causar dolor si se inyecta en una vena pequeña.

Enfermedad de célula falciforme

La especialidad debe administrarse únicamente previa dilución, como suplemento de las soluciones de perfusión, administradas por vía intravenosa. Se debe añadir a la solución de perfusión inmediatamente antes de su aplicación, observando estrictas medidas de asepsia.

Embarazo

El cloruro de potasio debe usarse durante el embarazo solo cuando sea claramente necesario. Si se requiere tratamiento, se prefiere la terapia oral. Los niveles séricos deben controlarse de cerca en las mujeres embarazadas que reciben tratamiento con potasio.

Lactancia

Como no hay datos sobre el posible paso a la leche materna, es preferible evitar la lactancia durante el tratamiento

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis a administrar de Cloruro de Potasio Braun 2 mEq/ml depende de los valores del ionograma y del estado ácido-básico del paciente.

Dosis normal en adulto:

Administración solamente por vía intravenosa tras la dilución en una solución adecuada, hasta una concentración máxima de 4 g/l de cloruro de potasio (o 50 mmol/l de potasio).

1 g de cloruro de potasio corresponde a 13,4 mmol o 524 mg de potasio.

La ingesta diaria normal es aproximadamente 0,8 a 2 mmol de potasio por kilo de peso corporal.

La velocidad de perfusión no debe ser rápida, una velocidad de 10 mmol/h se considera segura normalmente. Como norma general, la velocidad no debe sobrepasar nunca los 15 mmol/h.

La dosis máxima en adultos es de 150 mmol por día.

Vía de administración:

Intravenosa.

Interacciones:

Combinaciones no recomendadas (excepto en caso de hipocaliemia):

Diuréticos ahorradores de potasio (solos o en combinación) como: amilorida, espironolactona, triamtereno, cancreonato de potasio, eplerenona; riesgo de hipercalemia potencialmente letal, particularmente en pacientes con insuficiencia renal (adición de efectos hipercalémicos).

Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (ACE), antagonistas del receptor II de angiotensina, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, ciclosporina, tacrolimus: hipercalemia potencialmente letal, particularmente en pacientes con insuficiencia renal (adición de efectos hipercalémicos).

Productos sanguíneos, sales potásicas de penicilina: riesgo potencial de hipercalemia debido a la cantidad de potasio presente en estos productos.

Combinaciones posibles con precauciones especiales de empleo:

Quinidina: el potasio puede aumentar los efectos anti-arrítmicos de quinidina.

Tiazidas, adrenocorticoides, glucocorticoides, mineralocorticoides: disminución potencial de los efectos del suplemento de potasio.

Digoxina: la hipercalemia puede ser peligrosa en pacientes digitalizados.

Intercambio de administración de resinas y sodio: se reducen los niveles de potasio sérico por la sustitución del potasio por el sodio.

Infusión de glucosa: el uso concomitante de infusiones de glucosa en pacientes hipopotasémicos puede causar una disminución adicional en las concentraciones plasmáticas de potasio.

Reacciones adversas:

Los síntomas y signos de la intoxicación con potasio incluyen: Cardiovascular:

- **Caída en la presión arterial, arritmias por depresión cardíaca y bloqueo cardíaco.**
- **La hipercalemia suele ser asintomática, pero puede mostrar las siguientes anomalías del ECG: desaparición de la onda P, ensanchamiento y ensanchamiento del complejo QRS, cambios del segmento ST, ondas T altas en pico.**

Gastrointestinal:

Puede causar náuseas, vómitos, diarrea y molestias abdominales.

Otro:

Apatía, confusión mental, parestesia de las extremidades, debilidad y pesadez de las piernas, parálisis flácida.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuencia desconocida

- dolor en el lugar de inyección,
- necrosis en caso de extravasación,
- flebitis en caso de concentraciones demasiado altas.

Condición de Venta:

Con formula facultativa

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica fueron incluidos en Norma Farmacológica 10.3.0.0.N10

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. FINASTERIDE

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que dada la información de seguridad disponible a la fecha con respecto a depresión, ideación suicida y síndrome postfinasteride, se hace necesario allegar información actualizada de seguridad y eficacia que permitan hacer un análisis del balance riesgo beneficio en la indicación alopecia androgénica.

3.3.2. MEDIOS DE CONTRASTE BASADOS EN GADOLINIO Y LA EVIDENCIA DE SU EN EL TEJIDO CEREBRAL

Radicado : 20183004548/17131215 / 17133473

Fecha : 23/05/2018

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Informe de seguridad referente a los medios de contraste basados en gadolinio y la evidencia de su depósito en el tejido cerebral.

Lo anterior teniendo en cuenta que en noviembre de 2017 la Agencia de Medicamentos Europea (EMA) restringió el uso de algunos MC basados en Gd lineales utilizados en RM y suspendió las autorizaciones de otros.

Estas medidas, confirmadas por el Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) son producto de una revisión que evidenció el depósito de gadolinio en tejido cerebral luego del uso de agentes de contraste basados en gadolinio.

Actualmente no hay evidencia de que los depósitos de gadolinio en el cerebro haya causado algún daño a los pacientes; sin embargo, EMA ha recomendado restricciones y suspensiones para algunos agentes lineales intravenosos con el fin de prevenir cualquier riesgo que pueda estar potencialmente asociado con la acumulación de gadolinio en el cerebro.

Los agentes lineales intravenosos, el ácido gadoxético y el ácido gadobénico, pueden seguir utilizándose para exploraciones hepáticas porque se absorben en el hígado y suplen una importante necesidad de diagnóstico. Además, el ácido gadopentético administrado intraarticularmente (en la articulación) puede continuar utilizándose para exploraciones de las articulaciones porque la dosis de gadolinio utilizada para inyecciones en las articulaciones es muy baja.

Todos los demás productos lineales intravenosos (gadodiamida, ácido gadopentético y gadoversetamida) deben suspenderse en la Unión Europea.

Otra clase de agentes de gadolinio conocidos como agentes macrocíclicos (gadobutrol, ácido gadotérico y gadoteridol) son más estables y tienen una menor propensión a liberar gadolinio que los agentes lineales.

Asimismo la agencia aclara que las suspensiones o restricciones sobre los agentes lineales pueden eliminarse si las empresas en cuestión brindan evidencia en un grupo de pacientes identificado de nuevos beneficios que superen el riesgo de acumulación cerebral del gadolinio o si las empresas pueden modificar sus productos para que no liberen gadolinio de manera significativa o causen retención en los tejidos.

En diciembre de 2017 la FDA exige una nueva advertencia de clase y otras medidas de seguridad para todos los agentes de contraste basados en gadolinio (GBCA) para imágenes de RM relacionadas con el gadolinio restante en los tejidos de los pacientes, incluido el cerebro, durante meses o años después de recibir estos fármacos. La retención de gadolinio no se ha relacionado

directamente con efectos adversos para la salud en pacientes con función renal normal, y la FDA ha concluido que el beneficio de todos las GBCA aprobados continúa superando cualquier riesgo potencial.

Sin embargo, después de una revisión y consulta adicional con el Comité Asesor de Imágenes Médicas, la FDA requiere varias acciones para alertar a los profesionales de la salud y pacientes sobre la retención de gadolinio después de una RM usando un GBCA, acciones que ayuden a minimizar el problema, estos requerimientos incluyen una nueva Guía de medicación para el paciente, que proporciona información educativa. Se le pedirá a cada paciente que lea esta guía antes de recibir un GBCA. La FDA también exige a los fabricantes de GBCA que realicen estudios en humanos y en animales para evaluar más a fondo la seguridad de estos agentes de contraste.

Hasta la fecha, el único efecto adverso conocido relacionado con la retención de gadolinio es una rara afección llamada fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) que ocurre en un pequeño subgrupo de pacientes con insuficiencia renal preexistente. La FDA recibió informes de eventos adversos que involucran sistemas de órganos múltiples en pacientes con función renal normal. No se pudo establecer una asociación causal entre estos eventos adversos y la retención de gadolinio.

Por lo anterior el Grupo de Farmacovigilancia recomienda incluir dentro de las advertencias de todos los medios de contraste basados en gadolinio:

- Después de la administración intravenosa de Medios de Contraste Basados en Gadolinio (MCBG) se ha evidenciado la acumulación durante meses incluso años de gadolinio en órganos como cerebro, hueso, piel, hígado, riñón y bazo. Los agentes lineales causan más retención que los agentes macrocíclicos, hasta el momento la evidencia indica, que, en dosis equivalentes, gadodiamida y gadoversetamida causan mayor retención que otros agentes lineales como gadoxetato disódico, gadopentetato de dimeglumina y gadobenato de dimeglumina. La retención de gadolinio en los órganos mencionados es menor y similar entre los MCBG macrocíclicos: Gadoterato de meglumina, gadobutrol y gadoteridol.
- Las consecuencias clínicas del depósito de gadolinio a nivel cerebral aún no han sido establecidas, se han evidenciado reportes de eventos adversos que involucran diversos órganos en pacientes con función renal normal, sin establecer una relación causal con la retención de gadolinio, sin embargo, mientras las consecuencias clínicas del depósito de gadolinio en el cerebro

permanezcan sin esclarecer, se debe tener especial precaución con el uso de MCBG en pacientes que requieren múltiples dosis de por vida, en mujeres embarazadas, pacientes pediátricos y pacientes con patologías inflamatorias. Es importante que considere el riesgo/beneficio en la prescripción de los paraclínicos.

Se solicita allegar información de los estudios propuestos por cada titular para evaluar este evento de seguridad relacionado con el uso de los MCBG

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y a raíz de la nueva información de seguridad generada alrededor del uso de MCBG la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora decide llamar a revisión de oficio a todos los medios de contraste a base de gadolinio para incluir en precauciones y advertencias: Recientes estudios han demostrado que posterior al uso de medios de contraste basados en gadolinio, se presenta retención de gadolinio en varios órganos principalmente en cerebro. Aunque a la fecha se desconocen los efectos clínicos a largo plazo de estos depósitos a nivel cerebral, se debe tener especial precaución con el uso de MCBG en pacientes que requieren múltiples dosis de por vida, en mujeres embarazadas, pacientes pediátricos y pacientes con patologías inflamatorias. Cuando sea posible, minimice los estudios repetitivos de imágenes con MCBG.

Adicionalmente, la Sala recuerda que se debe allegar al grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos la información nueva de seguridad que se genere al respecto, conforme la normatividad vigente.

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.

3.3.5. DOOXIUM 500 mg CÁPSULAS

Expediente : 20106390
Radicado : 2016027814 / 20181065217
Fecha : 06/04/2018
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios

Principio activo: Dobesilato cálcico monohidrato 500 mg cápsula dura

Solicitud:

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la comisión Revisora, conceptuar sobre el inserto versión 04-2015 y la información farmacológica allegada en la solicitud de registro del producto, dado que no se encuentra conceptuada en ningún acta pero figura en normas farmacológicas (7.8.0.0.N10 y 7.8.0.0.N30), teniendo en cuenta el concepto emitido mediante Acta No. 04 de 2018 SEM, numeral 3.3.8. La información propuesta por el usuario para ser aprobada es la siguiente:

Indicaciones: Microangiopatías, en particular la retinopatía diabética. Signos clínicos de insuficiencia venosa crónica en miembros inferiores.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de los excipientes. Úsese con precaución en pacientes con úlcera gastroduodenal.

Advertencias y Precauciones: En caso de insuficiencia renal grave que necesita una diálisis, reducir la posología. En casos raros, la toma de dobesilato cálcico puede provocar una agranulocitosis. Esta puede manifestarse por síntomas tales como fiebre alta, infecciones de la cavidad bucal (angina), dolores de garganta, inflamaciones ano-genitales y otros síntomas que son signos comunes de infección. Si se presenta cualquiera de estos síntomas, debe suspenderse el tratamiento. Es entonces fundamental evaluar de inmediato el hemograma y el leucograma. Este medicamento puede generar reacciones graves de hipersensibilidad (reacción o choque anafiláctico). En caso de una reacción de hipersensibilidad, debe interrumpirse el tratamiento

Dosificación y grupo etario:

Adultos: en general de 500 a 2000mg – 1 a 2 capsulas por día, 1 a 2 veces al día – a tomar durante las comidas principales. La pauta posológica deberá adaptarse para cada paciente en función de la gravedad del caso. La duración del tratamiento, generalmente es unas semanas a varios meses, dependiendo de la enfermedad y de su evolución. La posología debe adaptarse a cada caso individualmente según la gravedad del mismo.

Población pediátrica: No se han llevado a cabo ensayos para estudiar el uso de dobesilato de calcio en la población pediátrico.

Interacciones:

No se conocen interacciones con otros medicamentos. En dosis terapéuticas, el dobesilato de calcio puede interferir con el método enzimático para la determinación de la creatinina de manera tal que los valores obtenidos pueden resultar inferiores a los esperados.

Durante el tratamiento con este medicamento, la toma de una muestra (por ej., de una muestra de sangre) requerida para pruebas de laboratorio debe ser realizada antes de la primera administración de la medicación de manera tal de minimizar cualquier interacción potencial entre este medicamento y las pruebas de laboratorio.

Efectos adversos:

Este medicamento puede causar efectos adversos, aunque no todos los pacientes los presentan. Los efectos adversos reportados son clasificados a continuación de acuerdo a su frecuencia [muy común: = 1/10; común: = 1/100, <1/10; no común: = 1/1000, < 1/100; raro: = 1/ 10000, <1/1000; muy raro:< 1/10000; frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)]

Trastornos de la sangre y el sistema linfático:

Muy raro: agranulocitosis

No conocida: neutropenia, leucopenia

Trastornos del sistema inmune:

No común: hipersensibilidad (erupción, dermatitis alérgica, prurito, urticaria, edema facial

Muy raro: reacción anafiláctica

Trastornos del sistema nervioso:

Común: dolor de cabeza

Trastornos gastrointestinales

Común: náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal

Trastornos musculoesqueléticos:

Común: artralgia, mialgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

No común: fiebre, escalofríos, astenia, fatiga

Investigaciones:

Común: aumento de la alanina aminotransferasa

En general, estas reacciones son reversibles cuando se suspende el tratamiento

En caso de trastornos gastrointestinales, la dosis debería ser reducida o el tratamiento debería ser suspendido temporalmente.

En caso de reacciones cutáneas, fiebre, dolor articular o cambio en la fórmula sanguínea, el tratamiento debe ser detenido y el médico tratante debe ser informado ya que esto podría constituir una reacción de hipersensibilidad.

Si alguno de estos efectos secundarios se agrava o si nota algún efecto secundario no mencionado en este inserto, no dude consultar con su médico o farmacéutico.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que de acuerdo a la información disponible a la fecha, así como los estudios allegados por el interesado, se debe retirar la indicación “microangiopatías, en particular la retinopatía diabética”. La Sala considera que la información farmacológica para el producto de la referencia es la siguiente:

Indicaciones: Signos clínicos de insuficiencia venosa crónica en miembros inferiores.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de los excipientes. Úsese con precaución en pacientes con úlcera gastroduodenal.

Advertencias y Precauciones: En caso de insuficiencia renal grave que necesita una diálisis, reducir la posología. En casos raros, la toma de dobesilato cálcico puede provocar una agranulocitosis. Esta puede manifestarse por síntomas tales como fiebre alta, infecciones de la cavidad bucal (angina), dolores de garganta, inflamaciones ano-genitales y otros síntomas que son signos comunes de infección. Si se presenta cualquiera de estos síntomas, debe suspenderse el tratamiento. Es entonces

fundamental evaluar de inmediato el hemograma y el leucograma. Este medicamento puede generar reacciones graves de hipersensibilidad (reacción o choque anafiláctico). En caso de una reacción de hipersensibilidad, debe interrumpirse el tratamiento

Dosificación y grupo etario:

Adultos: en general de 500 a 2000 mg – 1 a 2 cápsulas por día, 1 a 2 veces al día – a tomar durante las comidas principales. La pauta posológica deberá adaptarse para cada paciente en función de la gravedad del caso. La duración del tratamiento, generalmente es unas semanas a varios meses, dependiendo de la enfermedad y de su evolución. La posología debe adaptarse a cada caso individualmente según la gravedad del mismo.

Población pediátrica: No se han llevado a cabo ensayos para estudiar el uso de dobesilato de calcio en la población pediátrica.

Interacciones:

No se conocen interacciones con otros medicamentos. En dosis terapéuticas, el dobesilato de calcio puede interferir con el método enzimático para la determinación de la creatinina de manera tal que los valores obtenidos pueden resultar inferiores a los esperados.

Durante el tratamiento con este medicamento, la toma de una muestra (por ej., de una muestra de sangre) requerida para pruebas de laboratorio debe ser realizada antes de la primera administración de la medicación de manera tal de minimizar cualquier interacción potencial entre este medicamento y las pruebas de laboratorio.

Efectos adversos: Este medicamento puede causar efectos adversos, aunque no todos los pacientes los presentan. Los efectos adversos reportados son clasificados a continuación de acuerdo a su frecuencia [muy común: = 1/10; común: = 1/100, <1/10; no común: = 1/1000, < 1/100; raro: = 1/10000, <1/1000; muy raro:< 1/10000; frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)]

Trastornos de la sangre y el sistema linfático:

Muy raro: agranulocitosis

No conocida: neutropenia, leucopenia

Trastornos del sistema inmune:

No común: hipersensibilidad (erupción, dermatitis alérgica, prurito, urticaria, edema facial

Muy raro: reacción anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso:
Común: dolor de cabeza
Trastornos gastrointestinales
Común: náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal
Trastornos musculoesqueléticos:
Común: artralgia, mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
No común: fiebre, escalofríos, astenia, fatiga
Investigaciones:
Común: aumento de la alanina aminotransferasa

En general, estas reacciones son reversibles cuando se suspende el tratamiento

En caso de trastornos gastrointestinales, la dosis debería ser reducida o el tratamiento debería ser suspendido temporalmente.

En caso de reacciones cutáneas, fiebre, dolor articular o cambio en la fórmula sanguínea, el tratamiento debe ser detenido y el médico tratante debe ser informado ya que esto podría constituir una reacción de hipersensibilidad.

Si alguno de estos efectos secundarios se agrava o si nota algún efecto secundario no mencionado en este inserto, no dude consultar con su médico o farmacéutico.

3.3.6. ESSENTIAL BALM

Radicado : 20183003360
Fecha : 20/04/2018
Interesado : Dirección de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías

La Dirección de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar si el producto de la referencia es considerado como un medicamento.

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que dadas las

características del producto no es clasificado como medicamento ya que no tiene una indicación terapéutica.

3.3.7. FORXIGA® 10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20067183
Radicado : 2017167004
Fecha : 28/11/2017
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 10mg de Dapagliflozina.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta.

Indicaciones:

- Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
- Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control de glicemia.

Contraindicaciones:

- Está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- insuficiencia renal severa- menores de 18 años.

Precauciones y advertencias

No reiniciar tratamiento en pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con Forxiga®, a menos que otros factores hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.

Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (cad), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (sGLT2), incluida dapagliflozina. Se desconoce si es más probable que ocurra con dosis más elevadas de dapagliflozina. Se debe

evaluar los antecedentes y predisposición del paciente antes de iniciar el tratamiento.

Se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos como:

- Nauseas
- Vómitos
- Anorexia
- Dolor abdominal
- Sed excesiva
- Dificultad respiratoria
- Confusión,
- Fatiga o somnolencia inusuales.
-

Si estos síntomas aparecen, se debe evaluar una cetoacidosis, independientemente de los niveles de glucosa en sangre e interrumpir inmediatamente.

Se debe de interrumpir el tratamiento en pacientes que están hospitalizados por un procedimiento quirúrgico mayor o enfermedades agudas graves y reanudar una vez el paciente se haya estabilizado.

Al prescribir, al inicio y durante el tratamiento con Forxiga®, tener en cuenta los factores predisponentes a la cetoacidosis diabética (deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de la diabetes, o ingesta de alcohol).

No se recomienda reanudar el tratamiento a no ser que haya identificado y resuelto otro factor desencadenante claro.

No debe usarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ni para tratar la cetoacidosis diabética.

Insuficiencia renal

No debe usarse en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (definida como una $TGFe < 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ persistente calculada con la fórmula MDRD o una $DEPCr < 60 \text{ mL/min}$ persistente calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault) o enfermedad renal en etapa terminal (ERET). La eficacia de dapagliflozina depende de la función renal, y la eficacia se reduce en pacientes con insuficiencia

renal moderada y probablemente sea inexistente en pacientes con insuficiencia renal grave.

Se debe evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con Forxiga® y luego periódicamente durante el mismo. Forxiga® no se ha investigado en pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{TGF}_{\text{e}} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ calculada con la fórmula MDRD o $\text{DEP}_{\text{cr}} \leq 30 \text{ mL/min}$ calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault) o enfermedad renal en etapa terminal (ETET), por lo que no debe usarse en esta población.

Se recomienda la monitorización de la función renal como se muestra a continuación:

- Antes de iniciar dapagliflozina y al menos anualmente, en adelante
- Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y en adelante, de forma periódica
- Para funciones renales que se aproximen a una insuficiencia renal moderada, al menos 2 a 4 veces al año. Si la función renal cae por debajo de un $\text{CrCl} < 60 \text{ mL/min}$ o $\text{TGF}_{\text{e}} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, debe interrumpirse el tratamiento con dapagliflozina.

Insuficiencia hepática

Existe experiencia limitada en ensayos clínicos con pacientes con insuficiencia hepática. La exposición a dapagliflozina aumenta en pacientes con insuficiencia hepática grave

Riesgo de hipovolemia, hipotensión y/o desequilibrio electrolítico

Por su mecanismo de acción, dapagliflozina aumenta la diuresis, produciendo un leve descenso de la presión arterial, siendo más pronunciada en pacientes con concentraciones muy altas de glucosa. No se recomienda el uso de dapagliflozina concomitante con diuréticos de asa o presenten alteración del volumen de forma aguda.

Se debe tener precaución en pacientes con riesgo de caída de la presión arterial como enfermedad cardiovascular conocida, tratamiento antihipertensivo, antecedentes de hipotensión o edad avanzada.

Se debe monitorizar el estado del volumen en pacientes con riesgo de depleción, y suspender el tratamiento hasta corregirlo.

Infecciones del tracto urinario

La excreción urinaria de glucosa puede asociarse a un aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario; por lo que se debe advertir a los pacientes sobre los síntomas de infección del tracto urinario y suspender el uso de dapagliflozina durante la infección.

Edad Avanzada

Por tener riesgo de alteración de la función renal y toma de medicamentos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas del receptor tipo 1 de angiotensina II se debe tener precaución en esta población. Se presentaron mayor número de reacciones adversas relacionada con la función renal siendo lo más frecuente el aumento de la creatinina. Existe mayor riesgo de depleción del volumen. La experiencia terapéutica en pacientes de 75 años o mayores es limitada. No se recomienda iniciar el tratamiento con dapagliflozina en esta población.

Insuficiencia cardíaca

La experiencia en la clase I-II de la NYHA es limitada, y no existe experiencia en estudios clínicos con dapagliflozina en la clase III-IV de la NYHA.

Uso en pacientes tratados con pioglitazona

No se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes con terapia concomitante con pioglitazona por un incremento menor en el riesgo de cáncer de vejiga en pacientes diabéticos tratados con pioglitazona.

Lesión renal aguda

Existe riesgo de presentar lesión renal aguda. Se debe suspender en caso de signos de lesión renal aguda (disminución de la cantidad de la orina, inflamación en los miembros inferiores, desaliento, dolor abdominal).

Aumento del hematocrito

Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con dapagliflozina; por lo tanto, es necesario tener precaución en pacientes con el hematocrito ya elevado.

Amputación de miembros inferiores

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) en ensayos clínicos a largo plazo en curso con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Como con todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo del pie.

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

- Modificación de Advertencias y precauciones.
- Información para prescribir Clave: 2-2017, fecha de revisión del texto: Octubre de 2017 y del inserto profesional fuente: Doc ID-003728235 Version 1.0, fecha de revisión del texto: Octubre de 2017.
- Concepto-Respuesta al llamado a revisión de oficio emitido en Acta No 10 de 2017, numeral 3.7. y terminación del llamado a revisión de oficio.

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:

Nuevas contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad a los principios activos o cualquiera de los excipientes.**
- **Insuficiencia renal moderada a severa (TFGe <60 mL/min/1.73 m² calculada mediante la fórmula MDRD o con una DepCr <60 mL/min calculada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault) o enfermedad renal en etapa terminal (ERET).**
- **Menores de 18 años.**

Nuevas precauciones y advertencias:

- **No usar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para tratar la cetoacidosis diabética.**
- **Indicado exclusivamente para diabetes tipo 2.**
- **Al prescribir, al inicio y durante el tratamiento con Forxiga®, tener en cuenta los factores predisponentes a la cetoacidosis diabética (baja**

reserva funcional de células beta producto de enfermedades pancreáticas, deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de la diabetes, o ingesta de alcohol). Usar con precaución en pacientes con factores predisponentes a la cetoacidosis.

- Evaluar el riesgo de cetoacidosis diabética ante síntomas inespecíficos: náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, aun con niveles de glucemia < 250 mg/dL.
- Evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo.
- No debe usarse en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (TFGe < 60 mL/min/1.73 m² calculada mediante la fórmula MDRD o con una DepCr < 60 mL/min calculada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault) o enfermedad renal en etapa terminal (ERET).
- Considerar la interrupción temporal del producto en pacientes que desarrollan hipovolemia.
- Puede ser necesario reducir la dosis de insulina y los secretagogos de insulina cuando se coadministra con Forxiga®.
- No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con Forxiga® en mujeres embarazadas. Suspender tratamiento en caso de embarazo. No usar durante el 2° y 3er trimestre del embarazo ni durante la lactancia.
- No se han establecido la seguridad y la eficacia de Forxiga® en pacientes pediátricos.
- No se recomienda en pacientes mayores de 75 años debido a la limitada experiencia terapéutica.
- No se recomienda ajuste de dosis en función de la edad.
- Teniendo en cuenta la potencial ocurrencia de infecciones urinarias, se debe advertir a los pacientes de consultar con su médico si presentan síntomas de infecciones del tracto urinario.
- La experiencia en pacientes con falla cardíaca y falla hepática es limitada.
- Interrumpir temporalmente antes de cualquier intervención quirúrgica y en pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave hasta resolver la situación.
- Suspender en caso de: sospecha de cetoacidosis (en este caso realizar determinación de cuerpos cetónicos) ó signos de lesión renal aguda

(disminución de la cantidad de la orina, inflamación en los miembros inferiores, desaliento, dolor abdominal).

- No reiniciar tratamiento en pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con Forxiga®, a menos que otros factores hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.
- Se ha observado un aumento del hematocrito con el tratamiento con dapagliflozina; por lo tanto, es necesario tener precaución en pacientes con el hematocrito ya elevado.
- No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes que estén recibiendo diuréticos del asa.
- Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.
- Como medida de precaución, no se recomienda el uso de este medicamento en pacientes que estén siendo tratados de forma concomitante con pioglitazona.
- Riesgo de desarrollar lesión renal aguda
- Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase.

Nueva posología:

Dosis recomendada

La dosis recomendada de FORXIGA® es de 10 mg tomada oralmente una vez al día a cualquier hora independientemente del horario de las comidas.

Monoterapia y adición al tratamiento con otros fármacos

La dosis recomendada de FORXIGA® es de 10 mg una vez al día administrada en monoterapia o adicionada al tratamiento con metformina, una sulfonilurea, un inhibidor de la DPP4 (con o sin metformina) o insulina (asociada o no con un tratamiento antidiabético oral que puede ser una terapia dual de metformina + insulina o una triple terapia de metformina + sulfonilurea + insulina). Cuando la dapagliflozina se usa en combinación con insulina o un secretagogo de la insulina, como una sulfonilurea, puede considerarse una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia.

Tratamiento combinado inicial

En el marco de un tratamiento combinado inicial, la dosis inicial recomendada es de 10 mg de FORXIGA® + 500 mg de metformina una vez al día. En los pacientes cuyo control glucémico sigue siendo inadecuado con esta dosis, puede aumentarse la dosis de metformina conforme a la información de prescripción local aprobada.

Poblaciones especiales

Pacientes con Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de FORXIGA® en pacientes con insuficiencia renal leve.

La eficacia de FORXIGA® depende de la función renal. FORXIGA® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (TFGe <60 mL/min/1.73 m² calculada mediante la fórmula MDRD o con una DepCr <60 mL/min calculada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault) o enfermedad renal en etapa terminal (ERET).

Pacientes con Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de FORXIGA en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. La seguridad y eficacia de dapagliflozina no ha sido estudiada específicamente en pacientes con insuficiencia hepática severa, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población.

Pacientes Niños y adolescentes

No se han establecido la seguridad y la eficacia de FORXIGA® en niños y adolescentes.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis de FORXIGA® en función de la edad. Debido a la experiencia terapéutica limitada en pacientes de 75 años o mayores, no se recomienda el inicio del tratamiento con dapagliflozina.

Adicionalmente, en cuanto a la información para prescribir e inserto, se considera que el interesado debe:

1. Ajustar las Contraindicaciones y la Posología, a las aprobadas en la presente Acta.
2. Ajustar las Advertencias y precauciones, en el sentido de:

- Incluir la información relacionada con el “Uso en pacientes con riesgo de hipotensión y/o desequilibrios electrolíticos” y “Uso pediátrico”.
 - Modificar el siguiente texto: “Se han realizado informes posteriores a la comercialización sobre cetoacidosis, incluida la cetoacidosis diabética, en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 que toman FORXIGA® y otros inhibidores de SGLT2, aunque no se ha establecido una relación causal” así: “Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética, incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en ensayos clínicos e informes posteriores a la comercialización en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con FORXIGA y otros inhibidores de SGLT2”.
 - Retirar la información relacionada con la descripción detallada de estudios clínicos, teniendo en cuenta que la información debe ser clara y concisa.
3. Ajustar las interacciones, en el sentido de adicionar las interacciones farmacodinámicas relacionadas con diuréticos e Insulina y secretagogos de la insulina.
 4. Ajustar las Reacciones adversas, en el sentido de adicionar en Experiencia postcomercialización las siguientes: Trastornos del metabolismo y la nutrición: Cetoacidosis; Infecciones e infestaciones: Pielonefritis, urosepsis; Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal aguda.
 5. Retirar la información relacionada a Forxiga® 5 mg, teniendo en cuenta que este producto no se comercializa en el país.

En cuanto al llamado a revisión de oficio emitido en el Acta No. 10 de 2017, numeral 3.7.1., se recomienda dar por terminado para el producto de la referencia.

3.3.8. DICLOFENACO 50 mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 19959901
Radicado : 2016001723
Fecha : 12/01/2016
Interesado : Servicio Técnico Gonher Farmacéutica Ltda.

Composición: Cada tableta contiene 50mg de Diclofenaco sódico.

Forma farmacéutica: tableta recubierta

Indicaciones: analgésico, antiinflamatorio no esteroide

Contraindicaciones y advertencias: hipersensibilidad al diclofenaco, a los salicilatos y otros antiinflamatorios no esteroides, primer trimestre de embarazo. Adminístrese con precaución a pacientes con asma, broncoespasmo, desordenes de la coagulación, úlcera péptica o duodenal. Enfermedad cardiovascular o falla renal

El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, conceptuar acerca de la posología propuesta por el interesado para el medicamento de la referencia, la cual fue allegada en los artes de la respuesta al auto del trámite de renovación de registro sanitario.

La posología propuesta es: "75 a 150 mg diarios en dosis divididas."

La consulta se realiza debido a que el medicamento (DICLOFENACO 50 mg TABLETA) pasó a ser de venta libre (Acta No. 04 de 2016 numeral 3.11.5.) y no se encontró concepto en actas acerca de la posología.

Se solicita tener en cuenta que la posología propuesta por el interesado, tiene como dosis mínima 75 mg, la cual es superior a la concentración del medicamento en cuestión (50 mg).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora indica que la posología para alivio del dolor como analgésico de venta libre es de 25 a 50 mg una toma cada 8 horas.

3.3.9. PHARMATON® VITALITY

Expediente : 19924907
Radicado : 2016129593
Fecha : 15/09/2016
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Principio activo:

Vitamina a 100,00000 mg cápsula blanda
Colecalciferol (vitamina d) 100,00000 mg cápsula blanda
Acetato de d,l-alfa-tocoferol (vitamina e) 100,00000 mg cápsula blanda
Tiamina mononitrato 100,00000 mg cápsula blanda
Riboflavina 100,00000 mg cápsula blanda
Piridoxina clorhidrato 100,00000 mg cápsula blanda
Cianocobalamina 100,00000 mg cápsula blanda
Biotina 100,00000 mg cápsula blanda
Nicotinamida 100,00000 mg cápsula blanda
Ácido ascorbico 100,00000 mg cápsula blanda
Ácido fólico 100,00000 mg cápsula blanda
Cobre 100,00000 mg cápsula blanda
Manganeso 100,00000 mg cápsula blanda
Magnesio 100,00000 mg cápsula blanda
Hierro 100,00000 mg cápsula blanda
Zinc 100,00000 mg cápsula blanda
Calcio 100,00000 mg cápsula blanda
Selenio 100,00000 mg cápsula blanda
Lecitina 100,00000 mg cápsula blanda

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Suplemento multivitamínico para suplir las deficiencias de vitaminas y minerales en los estados carenciales.

Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a alguno de sus componentes.

El Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora que teniendo en cuenta que el producto PHARMATON® VITALITY se encuentra en su segunda renovación del registro sanitario ; el cual estaba acogido

a la norma farmacológica 2002 numeral 21.4.2.2.N10, posteriormente la norma farmacológica 2006 retira este numeral de la norma y la norma farmacológica 2017 para este mismo numeral lo modifica a multivitamínicos en forma inyectable, de tal forma que a la fecha no se encuentra en norma; teniendo en cuenta lo anterior, le solicitamos conceptuar sobre la Información farmacológica del producto presentada por el interesado indicando cuál sería la norma farmacológica que lo acoge y las Indicaciones, Contraindicaciones, precauciones, advertencias, interacciones, posología, grupo etario, vía de administración y condición de venta para el producto; se anexa el escrito No. 2017186928 del 20 de diciembre de 2017 presentado el interesado exponiendo el racional científico del producto.

También se solicita conceptuar si el extracto estandarizado de Ginseng 115 ajustado 4% ginsenoides es considerado como principio activo, el cual hace parte de la formulación del producto y la presente formulación no ha cambiado desde que se otorgó el registro sanitario en Colombia, por cuanto en la actual norma farmacológica 2017 no está incluido y conforme a la solicitud del interesado y al certificado de producto farmacéutico emitido por la Agencia Swissmedic de Suiza allegado en la solicitud de renovación bajo el No. 16003576 del 01 de julio de 2016, lo declaran como principio activo dentro de la formulación del producto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada no permite demostrar la real eficacia y seguridad, por tanto la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar con evidencia clínica la real utilidad y seguridad de las concentraciones de los componentes en el preparado para los usos propuestos.

La Sala no encuentra suficiente justificación para el uso propuesto ya que debe existir una indicación específica en los déficits de vitaminas que contiene el producto y deben allegar los estudios que demuestren la eficacia y seguridad de la actual composición en la población que proponen.

En el caso de que el interesado considere la clasificación como suplemento dietario deben ajustar las concentraciones de sus componentes según la normatividad sanitaria vigente para que sea tramitado ante la Sala Especializada de Productos Fitoterapéuticos y Suplementos Dietarios con la tarifa correspondiente.

3.3.10. SORBITOL

Radicado : 20181073736
Fecha : 17/04/2018
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar frente al concepto emitido en el Acta No. 69 de 2012, numeral 3.4.26 en el cual se informa que los productos que contienen en su formulación Sorbitol deben incluir el siguiente claim en los artes del material de empaque “Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, no deben consumir las formulaciones que contienen sorbitol”

¿Para el caso de una solución oftálmica en donde uno de sus excipientes es sorbitol, aplicaría dicha información? Teniendo en cuenta que la vía de administración, forma farmacéutica, concentración y principios activos son diferentes frente al producto objeto de estudio en dicha Acta.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que para una solución oftálmica donde uno de sus excipientes es sorbitol no aplica incluir la frase mencionada, dada su limitada absorción.

3.3.11. RAMUCIRUMAB 10 mg/mL solución para infusión intravenosa

Radicado: 20181109498
Fecha: 01/06/2018
Interesado: Eli Lilly Interamericana INC

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión del medicamento Ramucirumab 10mg/mL en el listado de medicamentos vitales no disponibles.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada y la disponible en el Invima identificando que:

El medicamento Ramucirumab cuenta con evaluación farmacológica aprobada “en combinación con paclitaxel el cual está

indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico o con adenocarcinoma de la unión gástrico-esofágico avanzado o metastásico con progresión de la enfermedad, posterior a la quimioterapia con fluoropirimidina o platino con un Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) estado funcional (EF) de 0 o 1” como figura en el Acta No. 06 de 2017 de la SEMPB, numeral 3.8.3.

- El principio activo : Ramucirumab 10mg/1mL se encuentra incluido en las Normas farmacológicas, 6.0.0.0.N10 grupo de medicamentos Antineoplásicos y otros medicamentos empleados en el tratamiento del cáncer
- No aportan los soportes que demuestre lo solicitado por el Decreto 481/2004 en lo referente a:
 1. Que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes (Concepto de sociedad científica, revisión científica del estado del arte, literatura especializada, estudios clínicos, guías de tratamientos y revisiones sistemáticas de buena calidad, por ejemplo)
 2. Que no cuente con sustitutos en el mercado (otros medicamentos u otro tipo de terapias de acuerdo con el estado del arte)

Analizados los hallazgos, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora del Invima considera que el interesado debe aportar la información completa mediante la cual se pueda verificar que cumple con lo estipulado en el Decreto 481/2004 “Por el cual se dictan normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país” para ingresar el medicamento al listado de medicamentos vitales no disponibles.

3.4. ACLARACIONES

3.4.1. IMPLANTE DE COLÁGENO PARA RELLENO DE DEFECTOS

Radicado : 20181008860
Fecha : 01/19/2018
Interesado : Promed Quirurgicos E.U

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 02 de 2017 SEM Segunda Parte, numeral 3.2.2., teniendo en cuenta entre otros aspectos que el producto cumple con las siguientes características:

- i. Es implantable
- ii. Es invasivo, a través de un procedimiento quirúrgico
- iii. Reemplaza un déficit de tejido y restaura una articulación para evitar enfermedad, lesión o minusvalía
- iv. Mantiene funciones vitales, tales como la biomecánica de la marcha y/o el funcionamiento articular normal

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2017 SEM Segunda Parte, numeral 3.2.2., en el sentido de indicar que dadas las características del producto no es considerado como un medicamento.

Siendo las 16:00 del día 22 de Mayo de 2018, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEM

FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEM