

COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 23 DE 2018
SESIÓN ORDINARIA
17 Y 21 DE AGOSTO 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
 - 3.1.11 MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA
 - 3.1.12 INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN DE MEDICAMENTOS VITALES
 - 3.1.13 UNIFICACIONES
 - 3.1.14 MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS
 - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
 - 3.4 ACLARACIONES

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. 18 de 2018 SEM
Acta No. 19 de 2018 SEM
Acta No. 20 de 2018 SEM
Acta No. 21 de 2018 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3 PRODUCTO NUEVO

3.1.3.1. DORMIDINA DOXILAMINA 25 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20145569
Radicado : 20181102758

Fecha : 24/05/2018
Interesado : Galenicum Health Colombia S.A.S.

Composición: Cada Comprimido recubierto con película contiene 25mg de Doxilamina

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película

Indicaciones: Tratamiento sintomático del insomnio ocasional en mayores de 18 años.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la doxilamina o a alguno de los excipientes.

Hipersensibilidad a otros antihistamínicos.

Dormidina doxilamina está contraindicada durante el embarazo y la lactancia.

Precauciones y advertencias:

Se aconseja precaución si se administra Dormidina doxilamina a pacientes con:

- alteración de la función hepática y renal epilepsia ya que en ocasiones los antihistamínicos producen cuadros de hiperexcitabilidad, incluso a dosis terapéuticas, por lo que podrían disminuir el umbral de las convulsiones.
- prolongación del intervalo QT ya que, aunque no se ha observado este efecto con doxilamina, otros antihistamínicos pueden producir una prolongación de dicho intervalo
- hipopotasemia u otras alteraciones electrolíticas
- enfermedad cardiaca e hipertensión
- asma, bronquitis crónica y enfisema pulmonar
- glaucoma de ángulo estrecho
- retención urinaria
- hipertrofia prostática
- úlcera péptica estenosante, obstrucción piloroduodenal y obstrucción del cuello vesical.

Los antihistamínicos pueden enmascarar los efectos ototóxicos de algunos fármacos (aminoglucósidos parenterales, carboplatino, cisplatino, cloroquina y eritromicina entre otros) por lo que se recomienda evaluar periódicamente la funcionalidad auditiva.

Los antihistamínicos H1 podrían agravar los síntomas de deshidratación y el golpe de calor debido a la disminución de la sudoración ocasionada por los efectos anticolinérgicos.

Si se produce somnolencia diurna se recomienda reducir la dosis o adelantar la toma para asegurar que transcurran al menos 8 horas hasta la hora de despertarse. Debe evitarse la ingesta de bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

Se debe tener precaución en los mayores de 65 años debido a su mayor sensibilidad a la aparición de reacciones adversas a este medicamento.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas de doxilamina son, en general, leves y transitorias, siendo más frecuentes en los primeros días de tratamiento.

Las más comunes son somnolencia y efectos anticolinérgicos (1% - 9%): boca seca, estreñimiento, visión borrosa, retención urinaria, secreción bronquial aumentada y vértigo.

Listado tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas comunicadas en la experiencia post-comercialización se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia:

Muy frecuentes (=1/10).

Frecuentes (=1/100 a <1/10).

Poco frecuentes (=1/1.000 a <1/100)

Raras (=1/10.000 a <1/1.000)

Muy raras (<1/10.000), incluyendo notificaciones aisladas

Frecuentes:

Trastornos del sistema nervioso: somnolencia.

Trastornos gastrointestinales: boca seca, estreñimiento.

Trastornos oculares: visión borrosa.

Trastornos del oído: vértigo.

Trastornos renales y urinarios: retención urinaria.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: secreción bronquial aumentada.

Poco frecuentes:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia, edema periférico.

Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción.

Trastornos del oído y del laberinto: acúfenos.

Trastornos vasculares: hipotensión ortostática.

Trastornos oculares: diplopía.

Raras:

Trastornos psiquiátricos: agitación (especialmente en niños y en ancianos).

Trastornos del sistema nervioso: temblor, convulsiones.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia hemolítica, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis.

Otra reacción adversa con una frecuencia desconocida comunicada en la experiencia post-comercialización es:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: malestar general.

Otras reacciones adversas que se han descrito en estudios clínicos publicados con doxilamina:

Frecuentes:

Trastornos del sistema nervioso: mareo, cefalea.

Trastornos gastrointestinales: dolor en la zona superior del abdomen.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: fatiga.

Trastornos psiquiátricos: insomnio, nerviosismo.

Poco frecuentes:

Trastornos gastrointestinales: dispepsia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: sensación de relajación.

Trastornos psiquiátricos: pesadilla.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Otras reacciones adversas de clase descritas en general para algunos antihistamínicos (no referenciadas para doxilamina en concreto) son:

Trastornos cardiacos: arritmia, palpitaciones.

Trastornos gastrointestinales: reflujo duodenogástrico.

Trastornos hepato biliares: función hepática anormal (ictericia colestática).

Exploraciones complementarias: intervalo QT del electrocardiograma prolongado.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición: apetito disminuido, apetito aumentado.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia.

Trastornos del sistema nervioso: coordinación anormal, trastorno extrapiramidal, paraestesia, afectación de las actividades psicomotoras.

Trastornos psiquiátricos: depresión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disminución en la secreción bronquial.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: alopecia, dermatitis alérgica, hiperhidrosis, reacción de fotosensibilidad.

Trastornos vasculares: hipotensión.

La frecuencia y magnitud de las reacciones adversas puede verse reducida mediante un ajuste de la dosis diaria individual.

Los mayores de 65 años presentan un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas, ya que pueden padecer otras afecciones o pueden estar tomando medicación concomitante.

En caso de observar la aparición de reacciones adversas, debe notificarse al sistema de farmacovigilancia y, en caso necesario, interrumpir el tratamiento.

Interacciones:

No se debe consumir alcohol durante el tratamiento con doxilamina ya que puede intensificar el efecto de la doxilamina de una forma impredecible.

No debe utilizarse epinefrina para tratar la hipotensión en pacientes que tomen doxilamina, ya que la administración de epinefrina puede provocar una mayor disminución de la presión arterial. Sin embargo, sí puede utilizarse norepinefrina para tratar estados de shock grave.

Debido a que varios antihistamínicos pueden prolongar el intervalo QT, aunque no se ha observado este efecto con doxilamina, debe evitarse el uso concomitante de medicamentos que prolonguen dicho intervalo (p. ej. antiarrítmicos, ciertos antibióticos, ciertos fármacos para la malaria, ciertos antihistamínicos, ciertos antihiperlipidémicos o ciertos agentes neurolépticos).

Debe evitarse el uso concomitante de medicamentos inhibidores del citocromo P-450 (p. ej. derivados del azol o macrólidos), o fármacos que provoquen alteraciones electrolíticas tales como hipopotasemia o hipomagnesemia (p. ej. ciertos diuréticos).

Los antihistamínicos tienen efectos aditivos tanto con el alcohol como con otros depresores del SNC (p. ej. barbitúricos, hipnóticos, sedantes, ansiolíticos, analgésicos de tipo opioide, antipsicóticos, procarbazona).

Los antihipertensivos con efecto sobre el SNC tales como guanabenz, clonidina o alfa-metildopa, pueden intensificar el efecto sedante cuando se administran con antihistamínicos.

Los efectos anticolinérgicos pueden potenciarse cuando se administra simultáneamente doxilamina con otros fármacos anticolinérgicos (antidepresivos, antiparkinsonianos, IMAO, neurolépticos, o fármacos antiespasmódicos atropínicos, disopiramida).

Interacciones con alimentos

Se ha llevado a cabo un estudio de biodisponibilidad en voluntarios sanos que no evidenció diferencias en la biodisponibilidad del fármaco cuando se toma en condiciones de ayuno o con alimentos.

Interacciones con pruebas de diagnóstico

La doxilamina puede interferir con las pruebas cutáneas de alergia que utilizan alérgenos. Se recomienda suspender esta medicación al menos tres días antes de comenzar dichas pruebas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos (mayores de 18 años)

Vía oral.

La dosis recomendada es de 25 mg (1 comprimido).

Si se produce somnolencia diurna se recomienda reducir la dosis a 12,5 mg o adelantar la toma para asegurar que transcurran al menos 8 horas hasta la hora de despertarse.

La dosis máxima diaria es de 25 mg (1 comprimido).

La duración del tratamiento deberá ser tan corta como sea posible. En general, la duración del tratamiento puede oscilar entre unos días y una semana.

No deberá administrarse durante un periodo superior a 7 días sin consultar al médico.

Aquellos pacientes con trastornos persistentes del sueño deben consultar a su médico.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de doxilamina en menores de 18 años, por lo que no debe utilizarse el medicamento en esta población.

Mayores de 65 años

Las personas mayores de 65 años son más propensas a sufrir otras patologías que pueden recomendar una reducción de la dosis. En caso de aparición de efectos adversos indeseados se recomienda reducir la dosis a 12,5 mg al día.

Insuficiencia hepática

Dado que este medicamento se metaboliza principalmente en el hígado, debe reducirse la dosis al grado de incapacidad funcional del mismo. Se aconseja disminuir la dosis a 12,5 mg al día.

Insuficiencia renal

En el caso de pacientes con insuficiencia renal se puede producir una acumulación de doxilamina y sus metabolitos, por lo que se recomienda reducir la dosis a 12,5 mg o controlar el intervalo de tiempo entre la toma del medicamento y la hora del despertar en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. En el caso de control del intervalo se deberá adelantar la toma de Dormidina doxilamina para evitar la somnolencia matinal teniendo en cuenta el grado de incapacidad funcional del paciente y las propiedades farmacocinéticas del medicamento.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181102758

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

allegar estudios clínicos comparativos completos (SCHADECK, entre otros) que permitan establecer un balance beneficio riesgo favorable, puesto que la información anexada no desvirtúa los conceptos de la Sala manifestados en el Acta No. 08 de 2017 SEMPB, numeral 3.1.2.1., y Acta No. 03 de 2017 SEM Segunda Parte, numeral 3.1.3.3., para el producto de la referencia.

Adicionalmente, en la información presentada autores resaltan que los tratamientos no farmacológicos para el insomnio ocasional son tan efectivos como la doxilamina con menos efectos adversos, lo cual se confirma en diversas revisiones bibliográficas sobre el tema.

3.1.3.2. DUTAZ

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

Composición: Cada cápsula blanda contiene 0.5mg de Dutasteride

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

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

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

3.1.4. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1. POLYGYNAX® CÁPSULA VAGINAL

Expediente : 20145999
Radicado : 20181110418
Fecha : 05/06/2018
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada capsula contiene 35.000UI de Neomicina sulfato + 35.000UI de Polimixina B sulfato + 100.000UI de Nistatina

Forma farmacéutica: Capsulas Vaginales

Indicaciones: Tratamiento local de vaginitis debido a gérmenes sensibles y tratamiento de vaginitis no específica. Deben tomarse en cuenta las recomendaciones oficiales relacionadas con el uso apropiado de productos antibacteriales

Contraindicaciones: Este producto médico está contraindicado en las siguientes situaciones:

- En caso de historia de hipersensibilidad a alguno de los componentes (o sensibilidad por grupo),
- En caso de uso de diafragmas y condones de látex,
- En caso de alergia al maní o la soya, debido a la presencia del aceite de soya.

Este producto farmacéutico generalmente no se recomienda con espermicidas.

Precauciones y advertencias:

Advertencias:

En caso de intolerancia local o reacción alérgica, debe interrumpirse el tratamiento.

La sensibilización a antibióticos por vía local puede comprometer el posterior uso del mismo antibiótico o de antibióticos relacionados que usan la misma ruta sistémica.

Precauciones de uso:

La duración del tratamiento debe ser limitada debido al riesgo de seleccionar gérmenes resistentes y la superinfección de estos gérmenes.

En ausencia de datos sobre la importancia de las fracciones de neomicina y polimixina B resorbidas por la mucosa, no puede excluirse el riesgo de efectos sistémicos, que aumentan especialmente con la insuficiencia renal.

Este producto farmacéutico contiene aceite de soya, y puede producir reacciones de hipersensibilidad (urticaria, choque anafiláctico).

Reacciones adversas:

Posibilidad de eczema alérgico por contacto, esto ocurre más frecuentemente con el uso a largo plazo. Estas lesiones pueden extenderse a áreas remotas de las áreas tratadas.

El riesgo de incidencia de los efectos sistémicos tóxicos (renales, de oído) es limitado, debido a la recomendación de un periodo de tratamiento a corto plazo.

Reporte de reacciones adversas sospechadas Es importante reportar las reacciones adversas sospechadas después de la autorización del producto farmacéutico. Esto permite una monitorización continua del equilibrio beneficio/riesgo del producto farmacéutico. Se solicita a los profesionales de la salud reportar cualquier reacción adversa sospechada, a través del sistema nacional de reporte: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM – Agencia de Seguridad de Productos Sanitarios de Francia) y Centros Regionales de Farmacovigilancia – Sitio web: www.anism.sante.fr.

Interacciones:

Combinaciones contraindicadas
+ Condones y diafragmas (látex)
Riesgo de ruptura.

Combinaciones no recomendadas:

+ Espermicidas
Es probable que cualquier tratamiento vaginal local inactive la anticoncepción con espermicidas locales.

Vía de administración: Vía Vaginal

Dosificación y Grupo etario:

Para adultos únicamente
Una cápsula vaginal en la noche durante 12 días.

Consejos prácticos:

- El tratamiento debe estar asociado a recomendaciones de higiene (usar ropa interior de algodón, evitar las duchas vaginales, el uso de un tampón interno durante el tratamiento y la eliminación de factores contribuyentes en la medida de lo posible.
- Debe discutirse el tratamiento de la pareja según cada caso individual.
- No detener el tratamiento durante los periodos menstruales

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
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181110418
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181110418

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos actualizados comparativos que demuestren la real eficacia de la asociación por ejemplo frente a los principios activos por separado y asociados por pares.

Así mismo, la Sala considera que no hay racionalidad farmacológica por la cobertura de los tres principios activos que hacen parte de la asociación propuesta.

3.1.4.2. MEBEVERINA + ACEITE DE MENTA

Expediente : 20146546
Radicado : 20181119292
Fecha : 15/06/2018
Interesado : Laboratorio Francocolombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 200mg Mebeverina Clorhidrato + 187mg de Aceite de Menta

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

- Antiespasmódico y antiflatulento en el tratamiento del síndrome de intestino irritable.
- Tratamiento de espasmo gastrointestinal secundario a enfermedad orgánica.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes
- Porfiria
- Niños menores de 12 años
- Ileo paralítico.
- Embarazo
- Aclorhidia

Precauciones y advertencias:

Precauciones y recomendaciones:

Mebeverina:

Embarazo: No existe suficiente información que sustente el uso de mebeverina en el embarazo ni durante la lactancia.

La Mebeverina debe usarse con precaución en pacientes con las siguientes afecciones en función de la posible importancia clínica (Consulte primero a su médico)

- Arritmia cardíaca; en particular, pacientes con bloqueo auriculoventricular parcial o completo y / o angina cardíaca y/o cardiopatía isquémica grave.
- Disfunción hepática, es decir, pacientes con enfermedad hepática avanzada, p. cirrosis (debido a la ruta metabólica).
- Enfermedad renal avanzada (debido a la vía metabólica)

Aceite de Menta:

No se recomienda su uso en niños menores de 12 años, ya que no hay suficiente experiencia disponible.

Las tabletas deben deglutirse enteras, es decir, no rotas ni masticadas, porque esto liberaría el aceite de menta prematuramente, posiblemente causando irritación local de la boca y el esófago.

Los pacientes que ya sufren de acidez estomacal o hernia hiatal a veces tienen una exacerbación de este síntoma después de tomar aceite de menta. El tratamiento debe suspenderse en estos pacientes.

Se debe recomendar al paciente que consulte a un médico antes de usarlo en las siguientes circunstancias:

- Si se trata de la primera presentación de síntomas, por la necesidad de confirmar el diagnóstico de Síndrome de Intestino Irritable.

Si se es mayor de 40 años, y el último episodio fue hace más de 6 meses, o los síntomas han cambiado.

Existe sangre en las deposiciones.

Hay pérdida de apetito o pérdida de peso, palidez, cansancio, estreñimiento severo o fiebre.

No debe ser tomado durante el embarazo ni la lactancia.

Reacciones adversas:

Debido a la baja incidencia de efectos adversos informados, es difícil obtener una estimación significativa de las reacciones adversas.

Mebeverina:

Los siguientes efectos secundarios han sido reportados en estudios clínicos: indigestión, ardor de estómago, mareos, insomnio, anorexia, dolor de cabeza, disminución de la frecuencia del pulso, estreñimiento, malestar general. En casos muy raros, se han notificado reacciones alérgicas, en particular hipersensibilidad, urticaria, angiodema, edema facial y exantema.

Aceite de menta:

Sensación de ardor en la mucosa, Molestia anorrectal, Dispepsia, Reflujo gastroesofágico, Náusea, Vómito

Interacciones:

Se pueden presentar interacciones con los siguientes medicamentos:

a. Mebeverina

Doxofilina

Mefloquiina

Mianserina

Orlistat

Pregabalina

b. Aceite de menta

Suplementos de Hierro
Ciclosporina.
Antibióticos o Antifúngicos
Anticonvulsivantes.
Medicamentos para patología cardíaca o Antihipertensivos

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
Adultos y mayores de 15 años
1 tableta cada 8 horas con abundante agua

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica que soporte la utilidad de la asociación, puesto que lo presentado corresponde a información y características de cada uno de los componentes por separado.

3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1. PRASTERONA 75 mg

Expediente : 20146428
Radicado : 20181117722
Fecha : 14/06/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 75mg de Prasterona

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas moderados a severos derivados de la atrofia vulvovaginal posmenopáusica que afectan la calidad de la vida sexual

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Diagnóstico actual, antecedentes o sospecha de cáncer de mama.
- Diagnóstico actual o sospecha de tumores malignos dependientes de estrógenos (p. ej., cáncer de endometrio).
- Hiperplasia endometrial no tratada.
- Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de la función hepática sigan alteradas.
- Diagnóstico actual o antecedentes de tromboembolia venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Trastornos trombofílicos conocidos (p. ej., deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina).
- Diagnóstico actual o reciente de enfermedad tromboembólica arterial (p. ej., angina, infarto de miocardio).
- Porfiria.

Precauciones y advertencias:

- Los suplementos nutricionales que contengan DHEA no están destinados para diagnosticar, tratar, curar o prevenir ninguna enfermedad. Los consumidores también deben ser informados de que las normas rígidas del control de calidad no son necesarias para los nutraceúticos y que pueden ocurrir una variabilidad sustancial tanto en la potencia como en la pureza de estos productos.
- Al igual que con otras hormonas, no se recomienda la administración de suplementos de DHEA en una mujer con sangrado vaginal anormal no diagnosticado, cáncer endometrial, hiperplasia endometrial, cáncer uterino o cáncer vaginal.
- Las mujeres que toman DHEA deben recibir un examen clínico anual de mama, un examen pélvico y mamografías regulares según lo recomendado por su profesional de la salud.
- La dehidroepiandrosterona, DHEA debe considerarse contraindicada para uso en pacientes con enfermedad hepática, hepatitis, cáncer hepatocelular, o ictericia. En 1984, la FDA prohibió la venta sin receta médica de la DHEA debido a la su capacidad para causar hepatotoxicidad. Ha sido reportada

hepatitis medicamentosa transitoria en asociación con el uso de DHEA en suplementos nutricionales. Debido a que tanto los estrógenos y los andrógenos pueden exacerbar la porfiria hepática aguda intermitente o variegada, la DHEA, que tiene acciones androgénicas, debe utilizarse con precaución en pacientes con estas enfermedades.

- El tratamiento con DHEA de los pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) debe abordarse con cautela. La DHEA puede poseer efectos inmunomoduladores, tal vez aumentando la secreción de IL-2 a partir de células T activadas como se ha demostrado en modelos murinos. Si bien esto sugiere que la DHEA puede desempeñar un papel en la función del sistema inmunológico, no se ha determinado el papel de los suplementos de DHEA en el tratamiento del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA).
- La mayoría de las hormonas no esenciales se deben interrumpir cuando sea factible varias semanas antes de una cirugía mayor. La DHEA puede inhibir la agregación de plaquetas, un efecto que puede ser importante a considerar durante los procedimientos quirúrgicos.
- El aceite de soja es el producto crudo a partir del cual se fabrican muchos suplementos de DHEA. Los productos que contengan DHEA deben utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de alergias a los alimentos que contienen soja o que exhiben hipersensibilidad a la lecitina de soja
- Una de las funciones de DHEA endógena es inhibir la enzima deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato. Utilice DHEA con precaución en pacientes con deficiencia de G6PD.

La prasterona (DHEA) se debe utilizar con precaución en pacientes con trastorno bipolar. Un reporte de caso existe de la aparición de manía en un paciente predispuesto el consumo de grandes dosis de un suplemento de DHEA sobre una base rutinaria. Hasta que se conozca más información, los médicos deben ser conscientes de que la labilidad emocional o cambios en el estado de ánimo pueden ocurrir en pacientes seleccionados

Reacciones adversas:

- El tratamiento prolongado con sustancias androgénicas puede conducir a la masculinidad irreversible, por lo que el beneficio del tratamiento con DHEA debe ser compensado con el riesgo de efectos secundarios andrógenos similares. El efecto de los suplementos de DHEA en los procesos normales del sistema endocrino en mujeres no es claro. Las mujeres deben informar de cualquier cambio menstrual, incluyendo amenorrea, sangrado vaginal inusual, dismenorrea, o hinchazón abdominal a sus proveedores de atención

médica. Cambios en los senos, incluyendo secreción mamaria, aumento de las mamas, sensibilidad en los senos, o galactorrea también deben ser reportados.

- Si se sospecha de embarazo, el embarazo se debe descartar antes de continuar el uso de DHEA.
- También pueden ocurrir exacerbaciones del acné.
- Puede producirse un edema periférico leve con el uso de DHEA como el resultado de un aumento de la retención de líquidos (en asociación con retención de sodio) asociado con un leve aumento de peso.
- La prasterona (DHEA) puede causar inestabilidad emocional. Se ha reportado al menos un caso de posible manía inducida por DHEA, en un paciente predispuesto a la enfermedad bipolar que consumía dosis > 300 mg/día. Los médicos deben estar alerta ante posibles alteraciones en el estado psiquiátrico en pacientes que toman la prasterona con fines complementarios o medicinales.
- Puede producirse disfunción hepática por el uso de esteroides androgénicos, especialmente los 17-alfa-alquilandrogenos orales (por ejemplo, metiltestosterona). Aunque la DHEA no contiene el grupo alquilo 17 en su estructura, se han reportado de hepatitis en asociación con el uso de DHEA. La toxicidad hepática no ha sido reportada en estudios en humanos, pero se han reportado elevación de las transaminasas hepáticas y confirmado con la reintroducción del fármaco en algunos ensayos. En 1984, la FDA prohibió la venta sin receta médica (OTC) de la DHEA debido a la posibilidad de hepatitis. Se ha observado clastogénesis se ha observado en los tejidos hepáticos de los animales expuestos a DHEA. La DHEA parece actuar como un proliferador de los perisoxomas, resultando en tumores de hígado y nódulos en las zonas periportales del lóbulo del hígado en ratas. La DHEA se debe interrumpir en cualquier paciente que desarrolle signos o síntomas de posibles problemas hepáticos, incluyendo enzimas hepáticas elevadas, náuseas/vómitos, fatiga, ictericia o dolor abdominal severo.
- No se conoce el efecto de la DHEA en la progresión de los tumores hormonalmente dependientes en hombres o mujeres, o el riesgo de cáncer secundario, como el cáncer de mama. Se han comprobado niveles de androstenediona sérica y de DHEA / DHEAS elevados en mujeres con cáncer de ovario en comparación con los controles. Se desconoce si la suplementación con DHEA se asocia con perfiles hormonales del suero similares.

La DHEA ha causado reducciones reversibles en el colesterol HDL y en el colesterol total en algunos ensayos clínicos. En otros ensayos no se han

observado cambios en el perfil de los lípidos séricos. La DHEA también puede presentar efectos anti plaquetarios. Se desconoce la influencia de estos cambios en el desarrollo aterosclerosis, u otros criterios de valoración relacionados con el corazón.

Interacciones:

- La prasterona es un andrógeno débil que tiene efectos hormonales complejos. No está claro qué acciones podría tener la DHEA exógena sobre otros regímenes hormonales exógenos (por ejemplo, andrógenos, estrógenos, anticonceptivos orales, o progestinas). Podría producirse efectos aditivos o antagónicos. Los mecanismos o los resultados de las interacciones con DHEA y otras hormonas pueden ser multifactoriales y dependientes del sexo y la edad del individuo que está siendo tratado, de la indicación para la cual se usan las hormonas, la ruta por la que se da DHEA, y la duración del uso concomitante. No se recomienda el uso simultáneo de la DHEA con cualquiera de estos regímenes hormonales.
- Parece prudente no administrar DHEA en los tratamientos hormonales para la infertilidad o el cáncer tales como los análogos de GnRH (cetorelix, ganirelix, goserelina, leuprorelina o triptorelina), ya que la DHEA puede interferir con estas terapias.
- Teóricamente, debido a que las isoflavonas de soja inhiben la 5-alfa-reductasa tipo II, estas sustancias pueden contrarrestar la actividad de los andrógenos.
- Los corticosteroides reducen la secreción suprarrenal de DHEA y DHEAS endógenas, lo que resulta en una reducción de sus concentraciones séricas. El impacto de la prasterona exógena en la seguridad o eficacia de los regímenes de tratamiento crónicos con corticosteroides todavía se desconoce. La administración de DHEA a los pacientes tratados con corticosteroides sólo debe hacerse bajo la observación de un profesional médico calificado.
- La prasterona tiene efectos anti-plaquetarios que pueden prolongar el tiempo de sangrado. La inhibición de la agregación plaquetaria por DHEA se ha demostrado "in vivo" en los seres humanos: la agregación de plaquetas estimulada por araquidonato se prolongó o fue completamente inhibida por la DHEA. La DHEA se convierte en andrógenos y estrógenos en el cuerpo humano y por lo tanto puede afectar a la hemostasia a través de efectos androgénicos o estrogénicos. Los estrógenos aumentan la producción de factores de coagulación VII, VIII, IX, y X. Los andrógenos, como la testosterona, aumentan la síntesis de varias proteínas anticoagulantes y fibrinolíticas. Debido a estos posibles efectos variados sobre la coagulación,

los pacientes que sean tratados con DHEA simultáneamente con warfarina, heparina, aspirina, u otros inhibidores de la agregación plaquetaria deben ser monitorizados por los efectos secundarios o por la necesidad de ajustes de dosis.

- Los niveles endógenos de DHEA y DHEAS pueden ser regulados por la insulina y pueden no afectar la acción de la insulina. No está claro el efecto que la suplementación con DHEA tendría sobre el control glucémico.
- El exemestano no debe administrarse simultáneamente con ningún preparado que contenga prasterona, ya que estos productos podrían interferir con la acción farmacológica de exemestano.
- La prasterona puede inhibir el metabolismo de triazolam, y otras benzodiazepinas (por ejemplo, alprazolam, midazolam), que experimentan un metabolismo mediado por CYP3A4. En un estudio en voluntarios ancianos, la mitad de los pacientes recibieron DHEA 200 mg/día PO durante 2 semanas, seguido de una dosis única de 0,25 mg triazolam. El aclaramiento del triazolam se redujo en cerca del 30% en los pacientes tratados previamente con DHEA versus el grupo de control. Aunque se necesitan más estudios, la sedación inducida por las benzodiazepinas sobre el SNC y otros efectos adversos podrían incrementarse en algunas personas si se coadministra la DHEA.
- Los andrógenos, incluyendo la prasterona son estimulantes de la eritropoyesis. La administración concomitante de andrógenos puede aumentar la respuesta del paciente a la epoetina alfa, lo que reduce la cantidad necesaria para tratar la anemia. Debido a las reacciones adversas se han asociado con un aumento brusco en la viscosidad de la sangre, esta combinación de fármacos se debe evitar, si es posible.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
Administración y Posología:

La pauta de administración de Prasterona 75 mg, Tableta recubierta, consiste en la toma de una tableta una vez al día.

Puede almacenarse hasta durante 4 meses posterior a su expendio, a una temperatura ideal de 25°C, sin embargo, tolera desde los 15 hasta los 30°C sin ningún problema.

Grupo etario:

Mujeres peri y posmenopáusicas

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Información para prescribir allegada con radicado No. 20181117722

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos adicionales que demuestren la real utilidad del producto en la indicación solicitada, puesto que la información anexada es insuficiente y hace alusión a dosis inferiores a la propuesta por el interesado 75 mg /día y debe justificar la vía sistémica (oral) en lugar de la vía tópica.

3.1.5.2. VENADOL F

Expediente : 20146430

Radicado : 20181117760

Fecha : 14/06/2018

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada sachet contiene 900mg de Diosmina + 100mg de Hesperidina

Forma farmacéutica: Polvo para suspensión

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas asociados a insuficiencia venolinfática (edema, piernas pesadas, dolores, síndrome de piernas inquietas).

Tratamiento sintomático de hemorroides

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes

Precauciones y advertencias: No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Embarazo: Hasta la fecha, no se dispone de otros datos epidemiológicos relevantes. Los estudios que se han realizado en animales no mostraron efectos perjudiciales directos o indirectos para el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto y desarrollo postnatal.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos son de intensidad leve.

Consisten en reacciones:

Gastrointestinales: como diarrea, dispepsia, náusea, vómito, dolor abdominal.

Sistema nervioso: mareo, cefalea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Prurito, erupción cutánea, urticaria.

Interacciones:

No se han realizado estudios específicos sobre las posibles interacciones farmacocinéticas y/o farmacodinámicas con otros medicamentos o con alimentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Insuficiencia Venosa Crónica: Un sachet al día.

Crisis hemorroidal: 3 sachets al día durante los primeros cuatro días y después 2 sachets al día durante tres días.

Hemorroides dosis de mantenimiento: Un sachet al día

Grupo etario: Pacientes mayores de 18 años

Condición de venta: Bajo fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica de los siguientes puntos 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 únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada sachet contiene 900 mg de Diosmina + 100 mg de Hesperidina

Forma farmacéutica: Polvo para suspensión

Indicaciones:

Tratamiento de los síntomas asociados a insuficiencia venolinfática.

Tratamiento sintomático de hemorroides.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes

Precauciones y advertencias: No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Embarazo: Hasta la fecha, no se dispone de otros datos epidemiológicos relevantes. Los estudios que se han realizado en animales no mostraron efectos perjudiciales directos o indirectos para el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto y desarrollo postnatal.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos son de intensidad leve.

Consisten en reacciones:

Gastrointestinales: como diarrea, dispepsia, náusea, vómito, dolor abdominal.

Sistema nervioso: mareo, cefalea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Prurito, erupción cutánea, urticaria.

Interacciones:

No se han realizado estudios específicos sobre las posibles interacciones farmacocinéticas y/o farmacodinámicas con otros medicamentos o con alimentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Insuficiencia Venosa Crónica: Un sachet al día.

Crisis hemorroidal: 3 sachets al día durante los primeros cuatro días y después 2 sachets al día durante tres días.

Hemorroides dosis de mantenimiento: Un sachet al día

Grupo etario: Pacientes mayores de 18 años

Condición de venta: Bajo fórmula médica

Norma Farmacologica: 7.8.0.0.N10

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

3.1.5.3. PRASTERONA CREMA VAGINAL

Expediente : 20146129

Radicado : 20181117744

Fecha : 14/06/2018

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada 100 gramos contienen 0.5% Prasterona

Forma farmacéutica: Crema Vaginal

Indicaciones: Tratamiento de la atrofia vulvovaginal en mujeres posmenopáusicas con síntomas de intensidad moderada a severa

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Diagnóstico actual, antecedentes o sospecha de cáncer de mama.
- Diagnóstico actual o sospecha de tumores malignos dependientes de estrógenos (p. ej., cáncer de endometrio).
- Hiperplasia endometrial no tratada.
- Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de la función hepática sigan alteradas.

- Diagnóstico actual o antecedentes de tromboembolia venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
- Trastornos trombofílicos conocidos (p. ej., deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina).
- Diagnóstico actual o reciente de enfermedad tromboembólica arterial (p. ej., angina, infarto de miocardio).
- Porfiria.

Precauciones y advertencias:

- No se considera necesario ajustar la dosis en mujeres de edad avanzada.
- Dado que el medicamento propuesto es de acción local en la vagina, no es necesario ajustar la dosis en mujeres posmenopáusicas con insuficiencia renal o hepática o cualquier otra anomalía o enfermedad sistémica.
- Solo se debe iniciarse el tratamiento cuando los síntomas afecten negativamente a la calidad de vida.
- Antes de iniciar el tratamiento, se deben obtener antecedentes clínicos personales y familiares completos. La exploración física (incluida la pelvis y la mama) debe guiarse por estos antecedentes y por las contraindicaciones y advertencias y precauciones especiales de empleo de acuerdo con la decisión del médico.
- Durante el tratamiento, se recomiendan chequeos periódicos.
- Se debe informar a las mujeres sobre cambios en las mamas que se deben comunicar a su médico o enfermera.
- Se deben realizar exploraciones complementarias, como citologías vaginales y mediciones de la presión arterial, de acuerdo con las prácticas de cribado actualmente aceptadas y adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso.

Si se produce o se ha producido previamente cualquiera de las situaciones siguientes, y/o si se ha agravado durante un embarazo o un tratamiento hormonal anterior, la paciente debe ser vigilada estrechamente:

- Leiomioma (fibroma uterino) o endometriosis
- Factores de riesgo para trastornos tromboembólicos (ver a continuación)
- Factores de riesgo para tumores dependientes de estrógenos, por ejemplo, cáncer de mama en familiares de primer grado
- Hipertensión
- Hepatopatías (p. ej., adenoma hepático)
- Diabetes mellitus con o sin afectación vascular
- Colelitiasis

- Migraña o cefalea (intensa)
- Lupus eritematoso sistémico
- Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver a continuación)
- Epilepsia
- Asma
- Otosclerosis

El tratamiento debe interrumpirse si se descubre una contraindicación, así como en las siguientes situaciones:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento significativo de la presión arterial
- Aparición de cefalea migrañosa
- Embarazo
- La prasterona se metaboliza hacia compuesto estrogénicos, por lo que en mujeres con el útero intacto el riesgo de padecer hiperplasia o carcinoma endometrial se ve aumentado con durante periodos prolongados de exposición a estrógenos externos. No se han notificado casos de hiperplasia endometrial en mujeres tratadas durante 52 semanas en estudios clínicos. No se ha estudiado en mujeres con hiperplasia endometrial.
- No se ha estudiado la exposición a prasterona intravaginal por un periodo superior a 1 año.
- En caso de presentarse hemorragia o manchado vaginal durante el tratamiento, se debe investigar la causa, incluso mediante biopsia con el fin de descartar una posible neoplasia maligna.
- La estimulación con estrógenos sin oposición puede inducir una transformación premaligna o maligna de los focos residuales de endometriosis. Por consiguiente, se recomienda precaución al utilizar este producto en mujeres que se hayan sometido a una histerectomía por endometriosis, sobre todo si se sabe que presentan endometriosis residual, ya que la prasterona intravaginal no se ha estudiado en mujeres con endometriosis.
- Prasterona intravaginal no se ha estudiado en mujeres con activo o previo cáncer de ovario o mama. Estudios epidemiológicos reportan mayor incidencia de estas patologías en mujeres que reciben terapia de reemplazo hormonal.
- No se ha estudiado en mujeres con resultados aberrantes de citologías vaginales.

- No se ha estudiado en mujeres con diagnóstico actual o antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa. El riesgo de presentar algún evento trombótico se ve aumentado con el uso de estrógenos.
- No se ha estudiado en mujeres con hipertensión no controlada (presión arterial superior a 140/90 mmHg) y enfermedad cardiovascular. Se han notificado casos poco frecuentes de hipertensión en los ensayos clínicos, con unas tasas de incidencia similares en los dos grupos (6,5 mg de prasterona y placebo). No se han notificado casos de arteriopatía coronaria durante los ensayos clínicos.
- No se ha estudiado en mujeres con diagnóstico actual o antecedentes de enfermedad tromboembólica arterial. No se han notificado casos de enfermedad tromboembólica arterial durante los ensayos clínicos.
- Algunos trastornos observados con la terapia de reemplazo hormonal incluyen: retención de líquidos en pacientes con disfunción renal o cardíaca, elevaciones importantes de los triglicéridos plasmáticos que han dado lugar a un cuadro de pancreatitis en pacientes con hipertrigliceridemia preexistente, aumento de la globulina fijadora de tiroxina (TBG), lo que incrementa las hormonas tiroideas totales circulantes, aumento sérico de la globulina de unión a corticoides (CBG) y la globulina de unión a las hormonas sexuales (SHBG), lo que elevará los niveles de corticosteroides y esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Hay algunos indicios de un mayor riesgo de demencia probable en mujeres que empiezan a utilizar THS combinada o solo con estrógenos de forma continua después de los 65 años de edad. Ninguno de estos trastornos se ha observado con Intrarosa durante los ensayos clínicos.
- Las mujeres con infección vaginal deben recibir tratamiento antibiótico adecuado antes de iniciar el tratamiento con Prasterona intravaginal.
- La mayoría de las hormonas no esenciales se deben interrumpir cuando sea factible varias semanas antes de una cirugía mayor. La DHEA puede inhibir la agregación de plaquetas, un efecto que puede ser importante a considerar durante los procedimientos quirúrgicos.
- Una de las funciones de DHEA endógena es inhibir la enzima deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato. Utilice prasterona con precaución en pacientes con deficiencia de G6PD.
- La prasterona se debe utilizar con precaución en pacientes con trastorno bipolar. Un reporte de caso existe de la aparición de manía en un paciente predispuesto el consumo de grandes dosis de un suplemento de DHEA sobre una base rutinaria. Hasta que se conozca más información, los médicos deben ser conscientes de que la labilidad emocional o cambios en el estado de ánimo pueden ocurrir en pacientes seleccionados

Reacciones adversas:

La reacción adversa observada con más frecuencia es el flujo vaginal. Esto es debido a la fusión de la base grasa utilizada como excipiente, que se añade al aumento esperado de las secreciones vaginales debido al tratamiento. No es necesario interrumpir el tratamiento si se produce flujo vaginal.

En la siguiente tabla se relacionan eventos adversos que han sido identificados en estudios clínicos con Prasterona.

Reacciones adversas	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Secreción vaginal	
Trastornos del aparato reproductor y la mama	Citología vaginal anómala (principalmente ASCUS o LGSIL)	Pólipos cervicales/uterinos. Masa mamaria benigna
Exploraciones complementarias	Fluctuación en el peso	

Interacciones:

- No se ha investigado el uso concomitante con terapia hormonal sustitutiva sistémica (tratamiento solo con estrógenos o con una combinación de estrógenos-progestágenos o tratamiento con andrógenos) o con estrógenos vaginales, por lo que no se recomienda.
- La prasterona es un andrógeno débil que tiene efectos hormonales complejos. No está claro qué acciones podría tener la DHEA exógena sobre otros regímenes hormonales exógenos (por ejemplo, andrógenos, estrógenos, anticonceptivos orales, o progestinas). Podría producirse efectos aditivos o antagónicos. No se recomienda el uso simultáneo de la DHEA con cualquiera de estos regímenes hormonales.
- Los corticosteroides reducen la secreción suprarrenal de DHEA y DHEAS endógenas, lo que resulta en una reducción de sus concentraciones séricas. El impacto de la prasterona exógena en la seguridad o eficacia de los regímenes de tratamiento crónicos con corticosteroides todavía se desconoce. La administración de DHEA a los pacientes tratados con

corticosteroides sólo debe hacerse bajo la observación de un profesional médico calificado.

- La prasterona tiene efectos anti-plaquetarios que pueden prolongar el tiempo de sangrado. La inhibición de la agregación plaquetaria por DHEA se ha demostrado "in vivo" en los seres humanos: la agregación de plaquetas estimulada por araquidonato se prolongó o fue completamente inhibida por la DHEA.
- Los niveles endógenos de DHEA y DHEAS pueden ser regulados por la insulina y pueden no afectar la acción de la insulina. No está claro el efecto que la suplementación con DHEA tendría sobre el control glucémico.

El exemestano no debe administrarse simultáneamente con ningún preparado que contenga prasterona, ya que estos productos podrían interferir con la acción farmacológica de exemestano.

Vía de administración: Vaginal

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de Prasterona 0.5%, crema vaginal, consiste en la aplicación vaginal una vez al día, preferiblemente en la noche antes de acostarse. La crema puede aplicarse en la vagina con el dedo o con el aplicador suministrado dentro del envase. La crema debe aplicarse en la vagina lo más profundo que se pueda de forma cómoda sin hacer fuerza, preferiblemente mediante el uso del aplicador.

En todos los casos debe repetirse, al menos una vez cada 6 meses, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios y el tratamiento debe mantenerse solo mientras los beneficios superen a los riesgos.

En caso de olvido de aplicación de la crema, debe aplicarse tan pronto como la paciente lo recuerde. Ahora bien, si faltan menos de 8 horas para la dosis siguiente, la paciente no debe administrarse la crema olvidada. No deben utilizarse dos aplicaciones de crema para compensar una dosis olvidada.

El inicio del tratamiento debe darse únicamente en caso de que los síntomas afecten negativamente la calidad de vida de la paciente.

Grupo etario:

Mujeres peri y posmenopáusicas

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181117744

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que se deben presentar estudios con comprador activo, puesto que los estudios presentados son realizados con placebo.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar estudios con la posología propuesta dado que alcanza una dosificación de 25 mg altamente superior a la de los estudios allegados (6.5 mg).

3.1.5.4. VITA C POLVO EFERVESCENTE

Expediente : 20146575
Radicado : 20181119605
Fecha : 15/06/2018
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición: Cada sobre contiene 1g de Ácido ascórbico

Forma farmacéutica: Polvo Efervescente

Indicaciones: Deficiencia de Vitamina C

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a sus componentes. Adminístrese con precaución en pacientes con oxaluria. Por contener aspartame está contraindicado en pacientes con fenilcetonuria.

Precauciones y advertencias:

Pacientes con diabetes, pacientes que cursen con una terapia anticoagulante, o pacientes que tengan cálculos recurrentes, deben abstenerse de consumir dosis altas del producto durante periodos prolongados de tiempo.

Reacciones adversas:

En dosis altas puede producir precipitación de cálculos de oxalato en el tracto urinario y presentar dolor en la zona renal. Diarrea, cefaleas, náuseas, vómitos y gastralgias son síntomas raros que pueden aparecer por dosis elevadas. En algunos casos aislados después de la administración prolongada de 2 a 3 g por día, se puede producir escorbuto al retirar la medicación.

Interacciones:

El uso simultáneo de barbitúricos o primidona puede aumentar la excreción de ácido ascórbico en la orina. La acidificación de la orina que produce el uso de grandes dosis de ácido ascórbico puede acelerar la excreción renal de mexiletina. La prescripción conjunta con salicilatos aumenta la excreción urinaria de ácido ascórbico. El uso de ciertos medicamentos ocasiona depleción sérica de vitamina C (estrógenos, nicotina, ácido acetilsalicílico, alcohol, hierro, tetraciclinas). Se puede incrementar el riesgo de toxicidad por aluminio cuando se utiliza concomitantemente con los antiácidos, esto no es recomendado especialmente en pacientes con insuficiencia renal, si esto ocurre y no puede evitarse debe monitorearse al paciente para detectar posibles síntomas y signos de toxicidad aguda del aluminio (encefalopatía, ataques o coma) y proceder a retirar o ajustar su dosis. Embarazo y lactancia: la vitamina C es segura a las dosis recomendadas en los IDR de las normas farmacológicas colombianas. Aunque no hay evidencia de efectos perjudiciales, no se ha establecido la seguridad en el feto con dosis altas de vitamina C.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Niños mayores de 12 años y adultos: Se debe disolver el contenido de un sobre y administrar una sola vez en el día.

Condición de venta: Venta Libre

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de la Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica 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 sobre contiene 1g de Ácido ascórbico

Forma farmacéutica: Polvo Efervescente

Indicaciones: Deficiencia de Vitamina C

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a sus componentes. Adminístrese con precaución en pacientes con oxaluria. Por contener aspartame está contraindicado en pacientes con fenilcetonuria.

Precauciones y advertencias:

Pacientes con diabetes, pacientes que cursen con una terapia anticoagulante, o pacientes que tengan cálculos recurrentes, deben abstenerse de consumir dosis altas del producto durante periodos prolongados de tiempo.

Reacciones adversas:

En dosis altas puede producir precipitación de cálculos de oxalato en el tracto urinario y presentar dolor en la zona renal. Diarrea, cefaleas, náuseas, vómitos y gastralgias son síntomas raros que pueden aparecer por dosis elevadas. En algunos casos aislados después de la administración prolongada de 2 a 3 g por día, se puede producir escorbuto al retirar la medicación.

Interacciones:

El uso simultáneo de barbitúricos o primidona puede aumentar la excreción de ácido ascórbico en la orina. La acidificación de la orina que produce el uso de grandes dosis de ácido ascórbico puede acelerar la excreción renal de mexiletina. La prescripción conjunta con salicilatos aumenta la excreción urinaria de ácido ascórbico. El uso de ciertos medicamentos ocasiona depleción sérica de vitamina C (estrógenos, nicotina, ácido acetilsalicílico, alcohol, hierro, tetraciclinas). Se puede incrementar el riesgo de toxicidad por aluminio cuando se utiliza concomitantemente con los antiácidos, esto no es recomendado especialmente en pacientes con insuficiencia renal, si esto ocurre y no puede evitarse debe monitorearse al paciente para detectar posibles síntomas y signos de toxicidad aguda del aluminio (encefalopatía,

ataques o coma) y proceder a retirar o ajustar su dosis. Embarazo y lactancia: la vitamina C es segura a las dosis recomendadas en los IDR de las normas farmacológicas colombianas. Aunque no hay evidencia de efectos perjudiciales, no se ha establecido la seguridad en el feto con dosis altas de vitamina C.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Niños mayores de 12 años y adultos: Se debe disolver el contenido de un sobre y administrar una sola vez en el día.

Condición de venta: Venta Libre

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

3.1.5.5. VANCOMICINA INYECCIÓN

Expediente : 20135627
Radicado : 2017154182 / 201118249
Fecha : 14/06/2018
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

Composición:

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

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

Forma Farmacéutica: Solución inyectable (congelada)

Indicaciones: La vancomicina está indicada para el tratamiento de infecciones graves o severas causadas por cepas susceptibles de estafilococos resistentes a la meticilina (beta-lactámico-resistentes). Está indicada para pacientes alérgicos a la penicilina, para pacientes que no pueden recibir o que no han respondido a otras drogas, incluyendo penicilinas o cefalosporinas, y para las infecciones

causadas por organismos susceptibles a la vancomicina que son resistentes a otros fármacos antimicrobianos. La vancomicina está indicada para el tratamiento inicial cuando se sospecha de estafilococos resistentes a la meticilina, pero después de disponer de los datos de susceptibilidad, la terapia debe ajustarse en consecuencia.

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

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

Se ha reportado que la vancomicina es eficaz para el tratamiento de la endocarditis difterioide.

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

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

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

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

Riesgo de alta carga de sodio:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Advertencias

Reacciones de la infusión

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

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

Nefrotoxicidad

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

Ototoxicidad

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

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

La dosis de vancomicina debe ajustarse para pacientes con disfunción renal.

Diarrea asociada a Clostridium difficile (CDAD)

Se ha reportado diarrea asociada a Clostridium difficile (CDAD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo Vancomycin Injection, USP, y puede variar en severidad de diarrea leve a colitis fatal. El tratamiento con agentes

antibacterianos altera la flora normal del colon y conduce al crecimiento excesivo de *C. difficile*.

El *C. difficile* produce las toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de CDAD. Las cepas productoras de hipertoxina de *C. difficile* causan una mayor morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. La CDAD debe ser considerada en todos los pacientes que presentan diarrea después del uso de antibióticos. Es necesario un historial médico cuidadoso, ya que se ha informado que la CDAD se produce durante dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

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

Vasculitis retiniana oclusiva hemorrágica (HORV)

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

Reacciones adversas:

Eventos relacionados con la infusión

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

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

Tales eventos son infrecuentes si la vancomicina se administra por infusión lenta durante 60 minutos. En estudios de voluntarios normales, no ocurrieron eventos

relacionados con la infusión cuando se administró vancomicina a una tasa de 10 mg / min o menos.

Nefrotoxicidad

La exposición sistémica a vancomicina puede resultar en lesión renal aguda (LRA). El riesgo de LRA aumenta a medida que aumenta la exposición sistémica / niveles séricos. Los factores de riesgo adicionales para la LRA en pacientes que reciben vancomicina incluyen la recepción de fármacos concomitantes conocidos como nefrotóxicos, en pacientes con insuficiencia renal preexistente o con comorbilidades que predisponen a la insuficiencia renal. También se ha reportado nefritis intersticial en pacientes que recibieron vancomicina.

Gastrointestinal

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

Ototoxicidad

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

Hematopoyético

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

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

Flebitis

Se ha reportado inflamación en el lugar de la inyección.

Misceláneo

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

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

Informes Post-mercadeo

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

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Exantema medicamentoso con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS)

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

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

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Pacientes con función renal normal

Adultos

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

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

Pacientes pediátricos

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

Neonatos

En pacientes pediátricos hasta la edad de 1 mes, la dosis intravenosa diaria total puede ser menor. En recién nacidos, se sugiere una dosis inicial de 15 mg / kg, seguida de 10 mg / kg cada 12 horas para neonatos en la primera semana de vida y después cada 8 horas hasta la edad de 1 mes. Cada dosis debe administrarse durante 60 minutos. En niños prematuros, el aclaramiento de vancomicina disminuye a medida que disminuye la edad postconcepcional. Por lo tanto, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más largos en los bebés prematuros. En estos pacientes se recomienda un control estrecho de las concentraciones séricas de vancomicina.

Pacientes con insuficiencia renal y pacientes ancianos

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

TABLA DE DOSIS PARA VANCOMICINA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

Aclaramiento de creatinina	Dosis de Vancomicina
<u>mL /min</u>	<u>mg /24 h</u>
100	1,545
90	1,390
80	1,235
70	1,080
60	925
50	770
40	620

30	465
20	310
10	155

La dosis inicial no debe ser inferior a 15 mg / kg, incluso en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La tabla no es válida para pacientes funcionalmente anéfricos. Para estos pacientes, debe administrarse una dosis inicial de 15 mg / kg de peso corporal para lograr concentraciones séricas terapéuticas rápidas. La dosis necesaria para mantener las concentraciones estables es de 1,9 mg / kg / 24 h. En pacientes con insuficiencia renal marcada, puede ser más conveniente administrar dosis de mantenimiento de 250 a 1000 mg una vez cada varios días en lugar de administrar el fármaco diariamente. En anuria, se ha recomendado una dosis de 1000 mg cada 7 a 10 días.

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

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

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

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

La infusión intermitente es el método de administración recomendado

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

La aprobación por parte de la FDA del principio activo Vancomicina se obtuvo en 1958. Esta molécula se desarrolló como un antimicrobiano activo frente a grampositivos y, sobre todo, frente a los estafilococos productores de β -lactamasa. Durante varios años se usó principalmente en pacientes alérgicos a antibióticos β -lactámicos, pero la aparición en los años 80 de las cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina, y el aumento en el número de pacientes susceptibles de presentar infecciones por microorganismos Gram positivos, favoreció el uso de la vancomicina.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018004704, emitido mediante Acta No. 07 de 2017, numeral 3.1.5.2 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 07 de 2017 SEM, numeral 3.1.5.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia dado que su comportamiento de eficacia y seguridad es similar a las presentaciones aprobadas y existentes en el mercado para el mismo principio activo, con la siguiente información:

Composición:

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

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

Forma Farmacéutica: Solución inyectable (congelada)

Indicaciones: La vancomicina está indicada para el tratamiento de infecciones graves o severas causadas por cepas susceptibles de estafilococos resistentes a la meticilina (beta-lactámico-resistentes). Está indicada para pacientes alérgicos a la penicilina, para pacientes que no pueden recibir o que no han respondido a otras drogas, incluyendo

penicilinas o cefalosporinas, y para las infecciones causadas por organismos susceptibles a la vancomicina que son resistentes a otros fármacos antimicrobianos. La vancomicina está indicada para el tratamiento inicial cuando se sospecha de estafilococos resistentes a la meticilina, pero después de disponer de los datos de susceptibilidad, la terapia debe ajustarse en consecuencia.

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

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

Se ha reportado que la vancomicina es eficaz para el tratamiento de la endocarditis difterioide.

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

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

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

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

Riesgo de alta carga de sodio:

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

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

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

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

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

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

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

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

Hasta la fecha, este síndrome ha variado de un dializado nítido solo a un dializado nuboso acompañado de grados variables de dolor abdominal y

fiebre. Este síndrome parece ser de corta duración después de la interrupción de la vancomicina intraperitoneal.

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

Advertencias

Reacciones de la infusión

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

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

Nefrotoxicidad

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

Ototoxicidad

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

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

La dosis de vancomicina debe ajustarse para pacientes con disfunción renal.

Diarrea asociada a Clostridium difficile (CDAD)

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

El *C. difficile* produce las toxinas A y B que contribuyen al desarrollo de CDAD. Las cepas productoras de hipertoxina de *C. difficile* causan una mayor morbilidad y mortalidad, ya que estas infecciones pueden ser refractarias a la terapia antimicrobiana y pueden requerir colectomía. La CDAD debe ser considerada en todos los pacientes que presentan diarrea después del uso de antibióticos. Es necesario un historial médico cuidadoso, ya que se ha informado que la CDAD se produce durante dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

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

Vasculitis retiniana oclusiva hemorrágica (HORV)

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

Reacciones adversas:

Eventos relacionados con la infusión

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

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

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

Nefrotoxicidad

La exposición sistémica a vancomicina puede resultar en lesión renal aguda (LRA). El riesgo de LRA aumenta a medida que aumenta la exposición sistémica / niveles séricos. Los factores de riesgo adicionales para la LRA en pacientes que reciben vancomicina incluyen la recepción de fármacos concomitantes conocidos como nefrotóxicos, en pacientes con insuficiencia renal preexistente o con comorbilidades que predisponen a la insuficiencia renal. También se ha reportado nefritis intersticial en pacientes que recibieron vancomicina.

Gastrointestinal

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

Ototoxicidad

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

Hematopoyético

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

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

Flebitis

Se ha reportado inflamación en el lugar de la inyección.

Misceláneo

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

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

Informes Post-mercadeo

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

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Exantema medicamentoso con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS)

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

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

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Pacientes con función renal normal

Adultos

La dosis intravenosa diaria habitual es de 2 g dividido en 500 mg cada 6 horas o 1 g cada 12 horas. Cada dosis debe administrarse a no más de 10 mg / min o durante un período de al menos 60 minutos, el que sea más largo. Otros factores del

paciente, como la edad u obesidad, pueden requerir la modificación de la dosis diaria intravenosa habitual.

Pacientes pediátricos

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

Neonatos

En pacientes pediátricos hasta la edad de 1 mes, la dosis intravenosa diaria total puede ser menor. En recién nacidos, se sugiere una dosis inicial de 15 mg / kg, seguida de 10 mg / kg cada 12 horas para neonatos en la primera semana de vida y después cada 8 horas hasta la edad de 1 mes. Cada dosis debe administrarse durante 60 minutos. En niños prematuros, el aclaramiento de vancomicina disminuye a medida que disminuye la edad postconcepcional. Por lo tanto, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más largos en los bebés prematuros. En estos pacientes se recomienda un control estrecho de las concentraciones séricas de vancomicina.

Pacientes con insuficiencia renal y pacientes ancianos

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

TABLA DE DOSIS PARA VANCOMICINA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL

Aclaramiento de creatinina	Dosis de Vancomicina
<u>mL /min</u>	<u>mg /24 h</u>

100	1,545
90	1,390
80	1,235
70	1,080
60	925
50	770
40	620
30	465
20	310
10	155

La dosis inicial no debe ser inferior a 15 mg / kg, incluso en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La tabla no es válida para pacientes funcionalmente anéfricos. Para estos pacientes, debe administrarse una dosis inicial de 15 mg / kg de peso corporal para lograr concentraciones séricas terapéuticas rápidas. La dosis necesaria para mantener las concentraciones estables es de 1,9 mg / kg / 24 h. En pacientes con insuficiencia renal marcada, puede ser más conveniente administrar dosis de mantenimiento de 250 a 1000 mg una vez cada varios días en lugar de administrar el fármaco diariamente. En anuria, se ha recomendado una dosis de 1000 mg cada 7 a 10 días.

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

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

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

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

se ha establecido la seguridad y la eficacia de la administración de vancomicina por vía intratecal (intralumbar o intraventricular).

La infusión intermitente es el método de administración recomendado

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 4.1.1.1.N10

Así mismo, se recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 2017154182

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

3.1.5.6. DOLEX AVANZADO

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

Composición: Cada Tableta Recubierta contiene 500mg de Acetaminofen

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Analgésico – Antipirético

Usos:

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

- Dolor de cabeza
- Dolor muscular
- Dolor de garganta
- Dolor musculoesquelético
- Fiebre y dolor después de la vacunación / inmunización
- Dolor después de procedimientos dentales / extracción dental

- Dolor dental
- Dolor de oído / Otolgia
- Dolor y fiebre asociados con infecciones del tracto respiratorio incluyendo gripas y resfriados

Contraindicaciones:

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

Precauciones y Advertencias:

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

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

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

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

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

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

Sobredosis:

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

Condición de venta: Venta Libre

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

- Evaluación farmacológica de la Nueva Forma Farmacéutica
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Información Para Prescribir Versión 02 (Mayo 2018) GDS V7.0
- Información para el consumidor Versión 02 (Mayo 2018) GDS V7.0 (esta información será usada para la generación de artes)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 04 de 2018 SEM, numeral 3.1.5.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas,

Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada tableta recubierta contiene 500 mg de acetaminofén

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Analgésico – Antipirético

Usos:

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

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y Advertencias:

- **Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.**
- **La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática, la cual puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte.**
- **Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. Pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia hepática o renal, deben consultar con el médico antes de tomar este medicamento.**
- **Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión; como aquellos con**

desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal, grandes consumidores crónicos de alcohol o que tienen sepsis.

- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

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

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

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

Adultos (incluyendo personas de la tercera edad) y niños de 12 años en adelante que pesen más de 35 kg:

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

Sobredosis:

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

Si se confirma o sospecha una sobredosis, se debe acudir inmediatamente al hospital o centro médico más cercano para tratamiento y manejo por

expertos, aún si el paciente se siente bien o no presenta ningún síntoma, debido al riesgo de daño hepático retardado.

Antídoto: N-acetilcisteína o Metionina

Condición de venta: Venta Libre

Norma farmacológica: 19.4.0.0.N10

La información para prescribir y la información para el consumidor se niegan puesto que no se ajustan al presente concepto.

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

3.1.5.7. PAINLESS FIEBRE

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

Composición:

Cada sachet contiene:

Acetaminofén granulado: Cada sachet contiene 125 mg de acetaminofén.

Acetaminofén granulado: cada sachet contiene 250 mg de acetaminofén

Acetaminofén granulado: Cada sachet contiene 325 mg de acetaminofén.

Forma farmacéutica: Granulado

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

Antipirético

Contraindicaciones:

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

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

Precauciones y advertencias:

Advertencia hepática:

Este producto contiene acetaminofén. Puede ocurrir....

Daño hepático grave si se toma:

- Más de la concentración máxima diaria indicada en la guía de dosificación para 24 horas. (Ver dosificación y grupo etario).
- Con otros fármacos que también contienen acetaminofén

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

- enrojecimiento de la piel • ampollas • sarpullido

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

No utilice:

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

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

Suspender el medicamento y consultar con un médico si:

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

En alcohólicos crónicos no tomar más de 2 g/día

Reacciones Adversas:

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

Interacciones:

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

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

En niños:

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

Según el peso y edad:

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

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

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

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

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

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

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

Condición de venta: Venta Libre

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

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018003293 emitido con base en el

concepto del Acta No. 07 de 2017 Numeral 3.1.5.1., con el fin de continuar con la aprobación de la evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica para el producto de la referencia e inclusión en Normas Farmacológicas.

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

3.1.6. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1. LIPOMEGA 40

Expediente : 20145401
Radicado : 20181099869
Fecha : 21/05/2018
Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada capsula blanda de gelatina contiene:

Atorvastatina Cálcica..... 40 mg
Etil Ester Omega 3 84% (EPA + DHA: 840 mg..... 1 gr

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda de Gelatina con tipo de dosificación Unigel TM

Indicaciones:

Hipolipemiente para pacientes con hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia que están siendo controlados con ambos principios activos e igual concentración de manera separada.

Prevención secundaria en Enfermedad Cardiovascular.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a atorvastatina, aceites de pescado o a cualquiera de los componentes del producto. Enfermedad hepática activa. Embarazo y lactancia

Precauciones y advertencias:

Se han notificado casos raros de rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria con atorvastatina y con otras drogas en esta clase. Un historial de insuficiencia renal puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de la rabdomiólisis, los pacientes merecen una vigilancia más estrecha de los efectos del músculo esquelético. Las estatinas, como algunas otras terapias hipolipemiantes, se han asociado con anomalías bioquímicas de la función hepática. Las estatinas interfieren con la síntesis de colesterol y, teóricamente, pueden entorpecer la producción de esteroides suprarrenales y / o gonadales. No se ha establecido la seguridad de atorvastatina en niños menores de 10 años. Por ésta misma razón se desaconseja amamantar bebés mientras se recibe este medicamento. Existe una posible asociación entre ácidos Omega 3 y recurrencias más frecuentes de fibrilación auricular o aleteo sintomático en pacientes con paroxismo o fibrilación auricular persistente, particularmente dentro de los primeros 2 a 3 meses de iniciar la terapia.

Reacciones adversas:

Se han reportado raros casos de rabdomiólisis con el uso de estatinas, especialmente si se administran en forma concomitante con ciclosporina, fibratos, eritromicina, niacina o antimicóticos azólicos. Cantidades elevadas (> 10 g/día) de aceite de pescado se asocian con molestias digestivas en algunos individuos.

Interacciones:

Atorvastatina es metabolizado por el citocromo P450 3A4. La administración concomitante de Atorvastatina con fuertes inhibidores de CYP 3A4 puede conducir a aumentos en las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. El grado de interacción y la potenciación de los efectos depende de la variabilidad del efecto en CYP 3A4. El jugo de pomelo, contiene uno o más componentes que inhiben el CYP 3A4 y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, especialmente con el consumo excesivo de jugo de pomelo (> 1.2 litros por día). Durante el tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa el riesgo de miopatía aumenta con la administración concomitante de ciclosporina, derivados del ácido fibrico, antibióticos macrólidos incluyendo eritromicina, antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa del VIH o niacina y en raras ocasiones se ha producido rabdomiólisis con disfunción renal secundaria a mioglobinuria. En los casos en los que la administración conjunta de estos medicamentos y atorvastatina sea necesaria, debe valorarse cuidadosamente el beneficio y el riesgo. Cuando los pacientes tomen medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, se recomienda la dosis de inicio de atorvastatina más baja. Se ha de considerar en el caso de ciclosporina, claritromicina e itraconazol, la dosis más baja disponible y se recomienda el

seguimiento clínico de estos pacientes. La administración conjunta de atorvastatina y un anticonceptivo oral aumentan los valores de AUC para la noretindrona y etinilestradiol. Estos aumentos deben considerarse al seleccionar un anticonceptivo oral para una mujer tomando atorvastatina.

Los ácidos omega-3 tienden a aumentar el tiempo de sangría. Ácidos omega-3 se han administrado conjuntamente con warfarina sin que se hayan producido complicaciones hemorrágicas. No obstante, ha de controlarse el tiempo de protrombina al administrar Ácidos omega-3 conjuntamente con warfarina o al suspenderse el tratamiento con Ácidos omega-3.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Se sugiere en general una cápsula diaria con la cena. La dosis máxima recomendada de atorvastatina es de 80 mg/día.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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 ratifica el concepto del Acta No. 03 de 2017 SEM Segunda Parte, numeral 3.3.5., puesto que la información allegada no lo desvirtúa. La información presentada corresponde a estudios clínicos que incluyeron intervenciones y pacientes que no corresponden con la asociación en la concentración para la indicación solicitada.

Adicionalmente, los estudios en que se soporta la solicitud de esta evaluación farmacológica, no resuelven las dudas en cuanto al perfil de seguridad de utilizar dosis máximas de atorvastatina en combinación con omega 3.

3.1.6.2. JUNYELT

Expediente : 20146599

Radicado : 20181119957
Fecha : 15/06/2018
Interesado : Laboratorios Baxter S.A.

Composición:

Cada ampolla de 10 mL contiene: Gluconato de zinc 6970 µg (equivalente a Zinc 1000 µg); Gluconato de cobre 1428 µg (equivalente a Cobre 200 µg); Gluconato de manganeso 40.52 µg (equivalente a Manganeso 5 µg); Yoduro de potasio 13.08 µg (equivalente a Yodo 10 µg); Selenito de sodio 43.81 µg (equivalente a Selenio 20 µg).

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Junyelt se usa como parte de la nutrición intravenosa de recién nacidos prematuros y a término, lactantes y niños. Está diseñado para satisfacer los requerimientos básicos de elementos traza

Contraindicaciones: Junyelt está contraindicado en caso de:

- Hipersensibilidad a las sustancias activas y a los excipientes
- Casos de enfermedad de Wilson

Si las concentraciones en suero de cualquiera de los elementos traza contenidos en Junyelt están elevadas.

Precauciones y advertencias:

Monitoreo de los Niveles de Manganeso en Sangre

Los niveles de manganeso en sangre deben ser monitoreados regularmente en el caso de nutrición artificial prolongada. La reducción de la dosis puede ser necesaria. Suspenda la infusión de Junyelt si los niveles de manganeso se elevan al rango potencialmente tóxico. La aparición de signos neurológicos puede indicar toxicidad con manganeso.

Uso en Poblaciones Especiales

Utilizar con precaución en pacientes con reducción de la excreción biliar, porque la eliminación de manganeso, cobre y zinc puede estar disminuida significativamente, lo que lleva a acumulación y sobredosis. En pacientes con insuficiencia hepática o colestasis la posología debe adaptarse.

Utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática, o colestasis, porque la excreción de algunos oligoelementos (selenio y zinc) puede estar significativamente disminuida.

Junyelt debe utilizarse con precaución en pacientes con hipertiroidismo manifiesto.

Uso en Pacientes Sometidos a Nutrición Parenteral a Medio y Largo Plazo

En pacientes sometidos a nutrición parenteral a medio y largo plazo, hay una mayor incidencia de deficiencia de cobre, zinc y selenio. En esta circunstancia, puede ser necesaria la administración de suplementos de cobre, zinc, y / o selenio.

Monitoreo General

La evaluación clínica y las determinaciones periódicas de laboratorio pueden ser necesarias para monitorear los cambios en el equilibrio de líquidos, las concentraciones de electrolitos, y el equilibrio ácido-base durante la terapia parenteral prolongada o cada vez que el estado del paciente o la velocidad de administración justifique tal evaluación.

Reacciones adversas:

La(s) siguiente(s) reaccione(s) adversa (s) han sido notificadas durante la experiencia post-comercialización de otros productos que contienen de yodo / zinc

Clase sistema de órganos (SOC)	Término preferido MedDRA	Frecuencia
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción con Junyelt

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Prematuros y recién nacidos a término, lactantes y niños (que pesen 20 kg o menos):

Los requerimientos básicos de los elementos traza incluidos están cubiertos por 1 ml de Junyelt por kg de peso corporal por día a una dosis diaria máxima de 20 mL.

Junyelt no contiene hierro. Una infusión diaria de hierro se recomienda cuando los bebés prematuros reciben nutrición parenteral a largo plazo (> 3 semanas), y

molibdeno adicional en el caso de nutrición parenteral a largo plazo (> 4 semanas).

Junyelt debe ser suplementado con una única solución inyectable de zinc en el caso de administración a lactantes prematuros para llegar a una ingesta total de zinc parenteral de 450-500 µg / kg / día.

Niños (de peso superior a 20 kg):

Una dosis diaria de 20 mL de JUNYELT debe cumplir con los requerimientos básicos de elementos traza.

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. 20181119957

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 ampolla de 10 mL contiene: Gluconato de zinc 6970 µg (equivalente a Zinc 1000 µg); Gluconato de cobre 1428 µg (equivalente a Cobre 200 µg); Gluconato de manganeso 40.52 µg (equivalente a Manganeso 5 µg); Yoduro de potasio 13.08 µg (equivalente a Yodo 10 µg); Selenito de sodio 43.81 µg (equivalente a Selenio 20 µg).

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Junyelt se usa como parte de la nutrición intravenosa de recién nacidos prematuros y a término, lactantes y niños. Está diseñado para satisfacer los requerimientos básicos de elementos traza

Contraindicaciones: Junyelt está contraindicado en caso de:

- Hipersensibilidad a las sustancias activas y a los excipientes
- Casos de enfermedad de Wilson

Si las concentraciones en suero de cualquiera de los elementos traza contenidos en Junyelt están elevadas.

Precauciones y advertencias:

Monitoreo de los Niveles de Manganeso en Sangre

Los niveles de manganeso en sangre deben ser monitoreados regularmente en el caso de nutrición artificial prolongada. La reducción de la dosis puede ser necesaria. Suspenda la infusión de Junyelt si los niveles de manganeso se elevan al rango potencialmente tóxico. La aparición de signos neurológicos puede indicar toxicidad con manganeso.

Uso en Poblaciones Especiales

Utilizar con precaución en pacientes con reducción de la excreción biliar, porque la eliminación de manganeso, cobre y zinc puede estar disminuida significativamente, lo que lleva a acumulación y sobredosis. En pacientes con insuficiencia hepática o colestasis la posología debe adaptarse.

Utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática, o colestasis, porque la excreción de algunos oligoelementos (selenio y zinc) puede estar significativamente disminuida.

Junyelt debe utilizarse con precaución en pacientes con hipertiroidismo manifiesto.

Uso en Pacientes Sometidos a Nutrición Parenteral a Medio y Largo Plazo

En pacientes sometidos a nutrición parenteral a medio y largo plazo, hay una mayor incidencia de deficiencia de cobre, zinc y selenio. En esta circunstancia, puede ser necesaria la administración de suplementos de cobre, zinc, y / o selenio.

Monitoreo General

La evaluación clínica y las determinaciones periódicas de laboratorio pueden ser necesarias para monitorear los cambios en el equilibrio de líquidos, las concentraciones de electrolitos, y el equilibrio ácido-base durante la terapia parenteral prolongada o cada vez que el estado del paciente o la velocidad de administración justifique tal evaluación.

Reacciones adversas:

La(s) siguiente(s) reaccione(s) adversa (s) han sido notificadas durante la experiencia post-comercialización de otros productos que contienen de yodo / zinc

Clase sistema de órganos (SOC)	Término preferido MedDRA	Frecuencia
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción con Junyel

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Prematuros y recién nacidos a término, lactantes y niños (que pesen 20 kg o menos):

Los requerimientos básicos de los elementos traza incluidos están cubiertos por 1 ml de Junyelt por kg de peso corporal por día a una dosis diaria máxima de 20 mL.

Junyelt no contiene hierro. Una infusión diaria de hierro se recomienda cuando los bebés prematuros reciben nutrición parenteral a largo plazo (> 3 semanas), y molibdeno adicional en el caso de nutrición parenteral a largo plazo (> 4 semanas).

Junyelt debe ser suplementado con una única solución inyectable de zinc en el caso de administración a lactantes prematuros para llegar a una ingesta total de zinc parenteral de 450-500 µg / kg / día.

Niños (de peso superior a 20 kg):

Una dosis diaria de 20 mL de Junyelt debe cumplir con los requerimientos básicos de elementos traza.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 21.2.3.0.N10

La Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20181119957.

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.

3.1.6.3. XOLYXA®

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

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

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

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

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

Precauciones y Advertencias:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Insuficiencia renal: La administración prolongada del Bosutinib puede provocar disminución clínicamente importante de la función renal en pacientes con LMC. Se deberá entonces evaluar la función renal pre-tratamiento y supervisarla rigurosamente durante el mismo, vigilando estrechamente los pacientes con

factores de riesgo para disfunción renal: uso de medicamentos con potencial nefrotóxico, como diuréticos, IECA, BRAs y AINEs.

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

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

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

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

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

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

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

Antiarrítmicos y otras sustancias que pueden prolongar el intervalo QT: El Bosutinib debe usarse con precaución en los pacientes que tengan o que puedan presentar una prolongación del intervalo QT: antiarrítmicos como amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol. Otros medicamentos que

pueden prolongar el intervalo QT, como: cloroquina, halofantrina, claritromicina, domperidona, haloperidol, metadona y moxifloxacino. Estudios *in vitro* sugieren que el bosutinib podría aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos que sean sustratos de la gp-P, tales como digoxina, colchicina, tacrolimus y quinidina; agentes quimioterápicos como etopósido, doxorubicina y vinblastina; medicamentos inmunosupresores; corticoides como dexametasona; antirretrovirales inhibidores de la proteasa y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación recomendada:

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

Dosis Escalonada:

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

Ajustes de dosis cuando se presentan reacciones adversas no hematológicas:

Transaminasas hepáticas elevadas:

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

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

Diarrea: Para CTCAE (por sus términos en inglés: Common Terminology Criteria for Adverse Events) de diarrea grado 3-4 (Grado 3: Severa o medicamento significativo pero que no amenaza la vida inmediatamente; indica o prolonga la hospitalización; induce discapacidad; limita el autocuidado. Grado 4: Amenaza la vida y requiere intervención urgente) (en el caso específico de diarrea: aumento

mayor o igual a 7 deposiciones/día más de la línea de base/tratamiento previo), el bosutinib puede ser suspendido hasta que la recuperación este en un grado menor o igual a 1 (Grado: 1 Síntomas leves, que implican tan solo observación clínica o diagnóstica; no está indicada la intervención). Una vez suceda esto el bosutinib puede reanudarse a una dosis de 400 mg una vez al día.

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

Ajustes de la dosis para mielosupresión:

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

Ajustes de dosis por neutropenia y trombocitopenia:

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

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

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

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

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

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

Forma farmacéutica: Anillo Vaginal

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

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- Coagulopatía
- Historia personal o si padece actualmente trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar (TEP), o presencia de trombos en otros órganos.
- En caso de presentar algún trastorno que afecte la coagulación, como: deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, deficiencia de antitrombina III, factor V Leiden o anticuerpos anti fosfolípidos.

- Si tiene otro tipo de factores que promuevan la formación de trombos como el requerimiento de estas postrado en cama tras un procedimiento quirúrgico.
- Si ha sufrido alguna vez un infarto agudo de miocardio (IAM) o un ictus.
- En caso de historia o actual angina de pecho o un accidente isquémico transitorio.

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

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

Precauciones y Advertencias:

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

Se debe utilizar con precaución en las siguientes situaciones:

- Antecedente familiar de cáncer de mama.
- Epilepsia
- Ictericia o cálculos biliares
- Enfermedad Crohn o colitis ulcerosa
- Lupus eritematoso sistémico (LES)
- Síndrome urémico hemolítico (SUH).
- Anemia de células falciformes.
- Antecedentes familiares o personales de hipertrigliceridemia.
- Tromboflebitis superficial o várices.

- En caso de alguna enfermedad que apareció por primera vez o empeoró durante un embarazo o uso anterior de hormonas sexuales (por ejemplo, pérdida de oído, porfiria, herpes del embarazo, o corea de Sydenham, angioedema hereditario).
- Presencia o historia de cloasma. Se debe evitar la exposición excesiva a los rayos UV.
- Trastornos que dificulten el uso del anillo como estreñimiento, prolapso uterino o dispareunia.

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

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

No se recomienda su uso durante la lactancia.

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

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

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

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

Frecuentes: Pueden afectar hasta 1 de cada 10 mujeres.

- Dolor abdominal, malestar (náuseas)
- Candidiasis vaginal, molestias vaginales debidas al anillo, prurito genital, flujo vaginal

- Dolor de cabeza o migraña, humor depresivo, libido disminuido
- Dolor en las mamas, dolor en la pelvis, dismenorrea
- Acné
- Aumento de peso
- Expulsión del anillo

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

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

Raros: Pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 mujeres.

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

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

- Cloasma
- Molestias en el pene de la pareja (irritación, erupción, picor)
- Se han notificado casos de cáncer de mama y tumores en el hígado en mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales combinados.

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

Estos incluyen los medicamentos utilizados para el tratamiento de:

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

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

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

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

Vía de administración: Vaginal

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Información para prescribir allegada mediante radicado 20181097347

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

3.1.6.5. NEUMOTROPIO

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

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

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

Forma farmacéutica: Cápsulas duras para inhalación

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La frecuencia se define utilizando el siguiente convenio:

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

Clasificación por Órganos y Sistemas /Término preferente MedDRA	Frecuencia
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u> Deshidratación	No conocida
<u>Trastornos del sistema nervioso</u> Mareo Cefalea Alteraciones del gusto Insomnio	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente
<u>Trastornos oculares</u> Visión borrosa Glaucoma Aumento de la presión intraocular	Poco frecuente Rara Poco frecuente
<u>Trastornos cardiacos</u> Fibrilación auricular Taquicardia supraventricular Taquicardia Palpitaciones	Poco frecuente Rara Rara Poco frecuente

<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u> Faringitis Disfonía Tos Broncoespasmo Epistaxis Laringitis Sinusitis	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara
<u>Trastornos gastrointestinales</u> Sequedad de boca Reflujo gastroesofágico Estreñimiento Candidiasis orofaríngea Obstrucción intestinal, incluyendo íleo parálitico Gingivitis Glositis Disfagia Estomatitis Náuseas Caries dental	Frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Rara Rara Rara
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos del sistema inmunológico</u> Exantema Urticaria Prurito Hipersensibilidad (incluyendo reacciones inmediatas) Angioedema Reacción anafiláctica Infección cutánea, úlcera cutánea Sequedad de piel	Poco frecuente Rara Rara Rara Rara No conocida No conocida No conocida
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u> Tumefacción de las articulaciones	No conocida
<u>Trastornos renales y urinarios</u> Disuria Retención de orina	Poco frecuente

Reacciones alérgicas

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

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

Broncoespasmo paradójico

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

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

Otra población especial

Con la edad pueden aumentar los efectos anticolinérgicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

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

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

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

Vía de administración: Vía inhalatoria

Dosificación y Grupo etario:

Dosis recomendada

Adultos de 18 años de edad y mayores:

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

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

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

Poblaciones especiales

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

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

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

Población pediátrica

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

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud:

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

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

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

3.1.6.6. 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 (CrCl < 30 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. TRI-LUMA® CREMA

Expediente : 19931579
Radicado : 20181100303
Fecha : 22/05/2018
Interesado : Galderma de Colombia S.A.

Composición: Cada 100g de crema contiene 0.05g de Tretinoína + 0.01g de Fluocinolona Acetonida + 4g de Hidroquinona

Forma farmacéutica: Crema tópica

Indicaciones: Tratamiento de las anormalidades de la hiperpigmentación tales como melasma y las hiperpigmentaciones post-inflamatorias.

Contraindicaciones: Contraindicada en individuos con una historia de hipersensibilidad, alergia, o intolerancia al producto o a cualquiera de sus componentes. Contiene en su fórmula sulfito de sodio que puede causar reacciones de hipersensibilidad especialmente en asmáticos.

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 P51214-2
- Información para prescribir Versión P51214-2

Nueva dosificación:

Aplicar una fina capa de TRI-LUMA Crema sobre el área afectada una vez al día, en la noche, a lo menos 30 minutos antes de acostarse.

Lave suavemente su rostro y cuello con un limpiador suave. Enjuague y seque su piel. Aplique una delgada película TRI-LUMA crema sobre las áreas

hiperpigmentadas de melasma incluyendo aproximadamente 1 a 1,5 cm de piel normal alrededor de la lesión, masajeando la piel suave y uniformemente. No use vendajes oclusivos.

La terapia debe discontinuarse cuando se alcanza el control del cuadro clínico.

Durante el día, use protector solar con factor de protección solar 30, y vestimenta protectora. Evite la excesiva exposición a la luz solar. Los pacientes pueden usar humectantes y/o cosméticos durante el día.

TRI-LUMA Crema es solo para uso tópico. No es para uso oral, oftálmico ni intravaginal.

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia de TRI-LUMA Crema en pacientes menores de 18 años no han sido establecidas.

Uso geriátrico: Los estudios clínicos con TRI-LUMA Crema no incluyeron un número suficiente de personas de 65 años o más para determinar si éstos responden de forma diferente a las personas más jóvenes.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

TRI-LUMA Crema está contraindicado en individuos con historia de hipersensibilidad, a este producto o a alguno de sus componentes.

Advertencias y precauciones :

Hipersensibilidad

TRI-LUMA Crema contiene metabisulfito de sodio, un sulfito que puede causar reacciones alérgicas incluyendo síntomas anafilácticos y episodios asmáticos con riesgo de muerte del paciente en personas susceptibles. En caso que se produzca anafilaxia, asma u otras reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas instituir una terapia adecuada y discontinuar TRI-LUMA. También puede producirse dermatitis alérgica de contacto.

Ocronosis exógena

TRI-LUMA crema contiene hidroquinona, la cual puede producir ocronosis exógena, un oscurecimiento gradual de color azul negruzco en la piel, si ésta aparece deberá discontinuarse inmediatamente la terapia. La mayoría de los

pacientes que desarrollaron esta condición son de raza negra, pero también puede ocurrir en pacientes caucásicos e hispanos.

Efectos en el sistema endocrino

TRI-LUMA Crema contiene el corticosteroide acetónico de fluocinolona. La absorción sistémica de los corticosteroides tópicos puede producir una supresión reversible del eje hipotalámico hipofisario suprarrenal (HPA), con potencial de insuficiencia glucocorticoidea luego de la suspensión del tratamiento. Debido a la absorción sistémica de corticosteroides tópicos, también se pueden manifestar Síndrome de Cushing, hiperglicemia y glucosuria durante el tratamiento. Si se observa supresión del eje HPA el uso de TRI-LUMA Crema deberá suspenderse. Generalmente se recupera la función del eje HPA luego de la suspensión de corticosteroides tópicos.

El test de estimulación de ACTH o cosintropina puede ser útil en la evaluación de pacientes con

Reacciones cutáneas

La hipersensibilidad cutánea a los principios activos de TRI-LUMA Crema ha sido reportada en la literatura. En un estudio de prueba de parche para determinar la potencial sensibilización en 221 voluntarios sanos, 3 voluntarios desarrollaron reacciones de sensibilidad a TRI-LUMA Crema o sus componentes.

TRI-LUMA Crema contiene hidroquinona y tretinoína, las cuales pueden causar una irritación leve a moderada. En el lugar de aplicación se puede producir irritación local como enrojecimiento, peeling, leve sensación de ardor, sequedad y prurito. Un enrojecimiento transitorio o una sensación leve de ardor no es motivo para interrumpir el tratamiento. Si una reacción sugiere hipersensibilidad o irritación química, el uso de la medicación deberá ser suspendida.

Los pacientes deben evitar el uso de jabones y limpiadores medicinales o abrasivos, jabones y cosméticos con efectos secantes, productos con altas concentraciones de alcohol y astringentes, y otros irritantes o queratolíticos durante el tratamiento con TRI-LUMA Crema. Se advierte a los pacientes acerca del uso concomitante de medicamentos que se sabe son fotosensibilizantes.

Precauciones de uso

La seguridad y eficacia de TRI-LUMA Crema en pacientes con piel de Fitzpatrick tipos V y VI no han sido estudiadas. No puede excluirse el blanqueado excesivo

que da como resultado un efecto cosmético no deseado en pacientes con piel más oscura.

TRI-LUMA Crema ha mostrado ser seguro en el tratamiento intermitente del melasma, con un tratamiento acumulativo de al menos 180 días. Debido a que el melasma generalmente recurre con la discontinuación de TRI-LUMA Crema, los pacientes pueden ser tratados nuevamente con TRI-LUMA hasta que el melasma desaparezca.

Los pacientes deben evitar la exposición a la luz solar, utilizar protección solar con FPS apropiado y ropa de protección.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Por lo tanto TRI- LUMA crema debería ser usada durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

TRI-LUMA Crema contiene tretinoína, componente teratogénico que puede causar muerte embio-fetal, alteración del crecimiento fetal, malformaciones congénitas y déficit neurológico potencial.

En un estudio de aplicación dérmica en el que se usó TRI-LUMA Crema en conejos hembras preñadas, se registró un aumento en el número de muertes in útero y un descenso en el peso fetal en crías de madres tratadas tópicamente con la droga del producto medicinal.

En un estudio de aplicación dérmica en ratones hembras preñadas tratadas con TRI-LUMA Crema durante la organogénesis hubo evidencia de teratogenicidad del tipo esperado con tretinoína. Estas alteraciones morfológicas incluyeron paladar hendido, lengua saliente, ojos abiertos, hernia umbilical y pliegue retinal o displasia.

En un estudio de aplicación dérmica sobre los efectos gestacionales y postnatales con una dilución 1/10 de TRI-LUMA Crema en ratas, se observó un aumento en el número de crías nacidas muertas, descenso en el peso de las crías, y retraso en la separación prepucial. Se observó un aumento de la actividad total en crías tratadas en el día postnatal 22 y en todas las crías tratadas a las 5 semanas, un patrón consistente con efectos previamente notados en animales expuestos in

útero al ácido retinoico. No se realizaron estudios adecuados sobre los efectos gestacionales tardíos y postnatales con la concentración final de TRILUMA Crema.

Lactancia

Los corticosteroides, cuando se administran por vía sistémica, se detectan en la leche materna. No se sabe si la aplicación tópica de TRI-LUMA Crema puede resultar en una absorción sistémica suficiente para producir cantidades detectables de acetónido de fluocinolona, hidroquinona o tretinoína en la leche materna.

Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche materna, se deberán tomar precauciones cuando se administre TRI-LUMA Crema a mujeres que estén en período de lactancia. Se deberán tomar precauciones para evitar el contacto entre el lactante y TRI-LUMA Crema.

Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinaria

No se han realizado estudios acerca de la capacidad de conducir y operar maquinaria

Nuevas reacciones adversas:

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente a las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

En dos ensayos clínicos controlados, los eventos adversos fueron monitoreados en los 161 pacientes que utilizaron TRI-LUMA Crema una vez al día durante un período de tratamiento de 8 semanas. Hubo 102 (63%) pacientes que experimentaron al menos un evento adverso relacionado con el tratamiento durante estos estudios. Los eventos adversos más frecuentemente reportados fueron eritema, descamación, ardor, sequedad y prurito, en el sitio de aplicación. La mayoría de estos eventos fueron de severidad leve a moderada.

Incidencia y Frecuencia de Eventos Adversos relacionados al Tratamiento con TRI-LUMA Crema en al menos el 1% o más de los Pacientes (N=161)	
Pacientes con eventos adversos relacionados con el tratamiento	Número (%) de Pacientes
Eritema	66 (41%)

Descamación	61 (38%)
Ardor	29 (18%)
Sequedad	23 (14%)
Prurito	18 (11%)
Acné	8 (5%)
Parestesia	5 (3%)
Telangiectasia	5 (3%)
Hiperestesia	3 (2%)
Cambios pigmentarios	3 (2%)
Irritación	3 (2%)
Pápulas	2 (1%)
Rash de tipo acneico	1 (1%)
Rosácea	1 (1%)
Boca seca	1 (1%)
Rash	1 (1%)
Vesículas	1 (1%)

Los eventos adversos informados por al menos el 1% de los pacientes y juzgados por los investigadores, que estaban razonablemente relacionados con el tratamiento con TRI-LUMA Crema, de los estudios clínicos controlados y del estudio a largo plazo se resumen (en orden decreciente de frecuencia), como sigue:

En un estudio abierto de seguridad a largo plazo, los pacientes que tuvieron tratamiento acumulativo del melasma con TRI-LUMA Crema durante 6 meses

mostraron un patrón similar de eventos adversos que en los estudios de 8 semanas.

Las siguientes reacciones adversas locales se han informado con corticosteroides tópicos. Pueden ocurrir con mayor frecuencia con el uso de vendajes oclusivos, especialmente con corticosteroides más potentes. Estas reacciones se enumeran en un orden decreciente aproximado de ocurrencia: ardor, picazón, irritación, sequedad, foliculitis, erupciones acneiformes, hipopigmentación, dermatitis perioral, dermatitis alérgica de contacto, infección secundaria, atrofia de la piel, estrías, y miliaria.

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

Nueva dosificación:

Aplicar una fina capa de TRI-LUMA Crema sobre el área afectada una vez al día, en la noche, a lo menos 30 minutos antes de acostarse.

Lave suavemente su rostro y cuello con un limpiador suave. Enjuague y seque su piel. Aplique una delgada película TRI-LUMA crema sobre las áreas hiperpigmentadas de melasma incluyendo aproximadamente 1 a 1,5 cm de piel normal alrededor de la lesión, masajeando la piel suave y uniformemente. No use vendajes oclusivos.

La terapia debe discontinuarse cuando se alcanza el control del cuadro clínico.

Durante el día, use protector solar con factor de protección solar 30, y vestimenta protectora. Evite la excesiva exposición a la luz solar. Los pacientes pueden usar humectantes y/o cosméticos durante el día.

TRI-LUMA Crema es solo para uso tópico. No es para uso oral, oftálmico ni intravaginal.

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia de TRI-LUMA Crema en pacientes menores de 18 años no han sido establecidas.

Uso geriátrico: Los estudios clínicos con TRI-LUMA Crema no incluyeron un número suficiente de personas de 65 años o más para determinar si éstos responden de forma diferente a las personas más jóvenes.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

TRI-LUMA Crema está contraindicado en individuos con historia de hipersensibilidad, a este producto o a alguno de sus componentes. No se recomienda su uso durante el Embarazo y lactancia

Advertencias y precauciones :

Hipersensibilidad

TRI-LUMA Crema contiene metabisulfito de sodio, un sulfito que puede causar reacciones alérgicas incluyendo síntomas anafilácticos y episodios asmáticos con riesgo de muerte del paciente en personas susceptibles. En caso que se produzca anafilaxia, asma u otras reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas instituir una terapia adecuada y discontinuar TRI-LUMA. También puede producirse dermatitis alérgica de contacto.

Ocronosis exógena

TRI-LUMA crema contiene hidroquinona, la cual puede producir ocronosis exógena, un oscurecimiento gradual de color azul negruzco en la piel, si ésta aparece deberá discontinuarse inmediatamente la terapia. La mayoría de los pacientes que desarrollaron esta condición son de raza negra, pero también puede ocurrir en pacientes caucásicos e hispanos.

Efectos en el sistema endocrino

TRI-LUMA Crema contiene el corticosteroide acetónico de fluocinolona. La absorción sistémica de los corticosteroides tópicos puede producir una supresión reversible del eje hipotalámico hipofisario suprarrenal (HPA), con potencial de insuficiencia glucocorticoidea luego de la suspensión del tratamiento. Debido a la absorción sistémica de corticosteroides tópicos, también se pueden manifestar Síndrome de Cushing, hiperglicemia y glucosuria durante el tratamiento. Si se observa supresión del eje HPA el uso de TRI-LUMA Crema deberá suspenderse. Generalmente se recupera la función del eje HPA luego de la suspensión de corticosteroides tópicos.

El test de estimulación de ACTH o cosintropina puede ser útil en la evaluación de pacientes con

Reacciones cutáneas

La hipersensibilidad cutánea a los principios activos de TRI-LUMA Crema ha sido reportada en la literatura. En un estudio de prueba de parche para determinar la potencial sensibilización en 221 voluntarios sanos, 3 voluntarios desarrollaron reacciones de sensibilidad a TRI-LUMA Crema o sus componentes.

TRI-LUMA Crema contiene hidroquinona y tretinoína, las cuales pueden causar una irritación leve a moderada. En el lugar de aplicación se puede producir irritación local como enrojecimiento, peeling, leve sensación de ardor, sequedad y prurito. Un enrojecimiento transitorio o una sensación leve de ardor no es motivo para interrumpir el tratamiento. Si una reacción sugiere hipersensibilidad o irritación química, el uso de la medicación deberá ser suspendida.

Los pacientes deben evitar el uso de jabones y limpiadores medicinales o abrasivos, jabones y cosméticos con efectos secantes, productos con altas concentraciones de alcohol y astringentes, y otros irritantes o queratolíticos durante el tratamiento con TRI-LUMA Crema. Se advierte a los pacientes acerca del uso concomitante de medicamentos que se sabe son fotosensibilizantes.

Precauciones de uso

La seguridad y eficacia de TRI-LUMA Crema en pacientes con piel de Fitzpatrick tipos V y VI no han sido estudiadas. No puede excluirse el blanqueado excesivo que da como resultado un efecto cosmético no deseado en pacientes con piel más oscura.

TRI-LUMA Crema ha mostrado ser seguro en el tratamiento intermitente del melasma, con un tratamiento acumulativo de al menos 180 días. Debido a que el melasma generalmente recurre con la discontinuación de TRI-LUMA Crema, los pacientes pueden ser tratados nuevamente con TRI-LUMA hasta que el melasma desaparezca.

Los pacientes deben evitar la exposición a la luz solar, utilizar protección solar con FPS apropiado y ropa de protección.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. TRI-LUMA Crema contiene tretinoína, componente teratogénico que puede causar muerte embio-fetal, alteración del crecimiento fetal, malformaciones congénitas y déficit neurológico potencial.

En un estudio de aplicación dérmica en el que se usó TRI-LUMA Crema en conejos hembras preñadas, se registró un aumento en el número de muertes in útero y un descenso en el peso fetal en crías de madres tratadas tópicamente con la droga del producto medicinal.

En un estudio de aplicación dérmica en ratones hembras preñadas tratadas con TRI-LUMA Crema durante la organogénesis hubo evidencia de teratogenicidad del tipo esperado con tretinoína. Estas alteraciones morfológicas incluyeron paladar hendido, lengua saliente, ojos abiertos, hernia umbilical y pliegue retinal o displasia.

En un estudio de aplicación dérmica sobre los efectos gestacionales y postnatales con una dilución 1/10 de TRI-LUMA Crema en ratas, se observó un aumento en el número de crías nacidas muertas, descenso en el peso de las crías, y retraso en la separación prepucial. Se observó un aumento de la actividad total en crías tratadas en el día postnatal 22 y en todas las crías tratadas a las 5 semanas, un patrón consistente con efectos previamente notados en animales expuestos in útero al ácido retinoico. No se realizaron estudios adecuados sobre los efectos gestacionales tardíos y postnatales con la concentración final de TRILUMA Crema.

Lactancia

Los corticosteroides, cuando se administran por vía sistémica, se detectan en la leche materna. No se sabe si la aplicación tópica de TRI-LUMA Crema puede resultar en una absorción sistémica suficiente para producir cantidades detectables de acetnido de fluocinolona, hidroquinona o tretinoína en la leche materna.

Debido a que muchas drogas son excretadas en la leche materna, se deberán tomar precauciones cuando se administre TRI-LUMA Crema a mujeres que estén en período de lactancia. Se deberán tomar precauciones para evitar el contacto entre el lactante y TRI-LUMA Crema.

Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinaria

No se han realizado estudios acerca de la capacidad de conducir y operar maquinaria

Nuevas reacciones adversas:

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente a las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

En dos ensayos clínicos controlados, los eventos adversos fueron monitoreados en los 161 pacientes que utilizaron TRI-LUMA Crema una vez al día durante un período de tratamiento de 8 semanas. Hubo 102 (63%) pacientes que experimentaron al menos un evento adverso relacionado con el tratamiento durante estos estudios. Los eventos adversos más frecuentemente reportados fueron eritema, descamación, ardor, sequedad y prurito, en el sitio de aplicación. La mayoría de estos eventos fueron de severidad leve a moderada.

Incidencia y Frecuencia de Eventos Adversos relacionados al Tratamiento con TRI-LUMA Crema en al menos el 1% o más de los Pacientes (N=161)	
Pacientes con eventos adversos relacionados con el tratamiento	Número (%) de Pacientes
Eritema	66 (41%)
Descamación	61 (38%)
Ardor	29 (18%)
Sequedad	23 (14%)
Prurito	18 (11%)
Acné	8 (5%)
Parestesia	5 (3%)
Telangiectasia	5 (3%)
Hiperestesia	3 (2%)
Cambios pigmentarios	3 (2%)

Irritación	3 (2%)
Pápulas	2 (1%)
Rash de tipo acneico	1 (1%)
Rosácea	1 (1%)
Boca seca	1 (1%)
Rash	1 (1%)
Vesículas	1 (1%)

Los eventos adversos informados por al menos el 1% de los pacientes y juzgados por los investigadores, que estaban razonablemente relacionados con el tratamiento con TRI-LUMA Crema, de los estudios clínicos controlados y del estudio a largo plazo se resumen (en orden decreciente de frecuencia), como sigue:

En un estudio abierto de seguridad a largo plazo, los pacientes que tuvieron tratamiento acumulativo del melasma con TRI-LUMA Crema durante 6 meses mostraron un patrón similar de eventos adversos que en los estudios de 8 semanas.

Las siguientes reacciones adversas locales se han informado con corticosteroides tópicos. Pueden ocurrir con mayor frecuencia con el uso de vendajes oclusivos, especialmente con corticosteroides más potentes. Estas reacciones se enumeran en un orden decreciente aproximado de ocurrencia: ardor, picazón, irritación, sequedad, foliculitis, erupciones acneiformes, hipopigmentación, dermatitis perioral, dermatitis alérgica de contacto, infección secundaria, atrofia de la piel, estrías, y miliaria.

Interacciones: Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos tópicos, productos con efecto abrasivo o secante como jabones, champús, limpiadores, cosméticos y astringentes (sobre todo los que contienen alcohol), champús o jabones medicinales, y otros irritantes o queratolíticos.

Se debe advertir especialmente a los pacientes sobre el uso concomitante de medicamentos fotosensibilizantes (como tiazidas, tetraciclinas, fluoroquinolonas, fenotiazidas, sulfonamidas).

En cuanto al inserto debe retirar “a veces los medicamentos son recetados para patologías que no están incluidas en folleto para el paciente” y así mismo ajustarlo al presente concepto.

3.1.9.2. ORACEA® CAPSULAS DE LIBERACION MODIFICADA

Expediente : 20067176
Radicado : 20181101357
Fecha : 23/05/2018
Interesado : Galderma de Colombia S.A.

Composición: Cada capsula de liberación modificada contiene 40mg de Doxiciclina Base

Forma farmacéutica: Capsula

Indicaciones: Reducir las lesiones papulopustulosas en pacientes adultos con rosácea.

Contraindicaciones: En caso de presentar alergia al principio activo de oracea, o alergias a cualquier principio activo conocido como tetraciclina, incluyendo la doxiciclina y la minociclina. O en caso de presentar alergia a cualquiera de los componentes de oracea. O en caso de embarazo o durante la lactancia. Bajos niveles de tetraciclina se liberan en la leche materna. O en niños menores a ocho años. O en caso de sufrir de miastenia gravis (enfermedad crónica que puede causar debilidad muscular). O la oracea no debe ser utilizada para tratar infecciones. Precauciones: antes de utilizar oracea hable con su médico o farmacéuta: o en caso de presentar alergias a cualquiera de los componentes de oracea. O en caso de estar embarazada, si está planeado quedar embarazada o durante el periodo de lactancia. O en caso de haber sido diagnosticado con miastenia gravis (enfermedad crónica que puede causar debilidad muscular). O en caso de presentarse dificultad para tragar, o condiciones médicas como el estrechamiento u obstrucción del esófago (conducto entre la boca y el estómago). O en caso de presentar enfermedades del hígado o de los riñones. O en caso de sufrir o haber sufrido recientemente de una infección de cándida o fúngica en la boca o vagina. O en caso de estar tomando otros medicamentos recetados, u otros medicamentos, incluyendo medicamentos sin receta médica, tales como vitaminas o suplementos minerales. O en caso de haberse sometido a una gastrectomía o un bypass gástrico.advertencias: en caso de exposición al sol o luz

solar artificial (tal como una cámara de bronceo). Oracea puede aumentar la gravedad de las quemaduras solares. Evite la luz solar o la exposición a la luz artificial uv. Utilice un buen protector solar (SPF 15 o mayor) y utilice ropa protectora, tal como sombrero o gafas de sol. "tratamiento de no más de 16 semanas"

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 P51214 -CCDS V2.0
- Información para prescribir Versión P51214 -CCDS V2.0

Nueva dosificación:
Posología y Forma de Administración

Posología
Adultos, incluidos pacientes de edad avanzada:
La dosis diaria es de 40mg (1 cápsula). Uso oral.

Insuficiencia renal
No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Los estudios no han mostrado diferencia en la vida media de doxicilina en suero en pacientes con función renal normal o con deficiencia severa. La hemodiálisis no altera la vida media de doxicilina en suero.

Insuficiencia hepática
Oracea debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o que están siendo tratados con medicamentos potencialmente hepatotóxicos.

Niños y adolescentes
Doxicilina está únicamente indicada para pacientes adultos.

Forma de Administración
La cápsula debe tomarse por la mañana, con el estómago vacío, preferentemente por lo menos una hora antes ó, dos horas después de las comidas.

La capsula debe ingerirse con cantidad suficiente de agua para reducir el riesgo de irritación y de ulceración esofágica.

Los pacientes deben ser evaluados al cabo de 6 semanas y, si no se observan ningún efecto, debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento. En los ensayos clínicos los pacientes fueron tratados durante 16 semanas. Tras la interrupción del tratamiento, las lesiones tendían a reaparecer después de 4 semanas de seguimiento. Por lo tanto, se recomienda la evaluación de los pacientes 4 semanas después de la interrupción del tratamiento.

La eficacia por encima de 16 semanas de tratamiento no ha sido establecida.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otras tetraciclinas o a alguno de los excipientes.

Embarazo. Uso simultaneo con retinoides orales.

No se debe prescribir doxiciclina a los pacientes que se sabe o se cree que tienen aclorhidria, ni a aquellos que se hayan sometidos a operaciones de derivación o exclusión del duodeno.

Si bien, Oracea está indicada en adultos, es importante remarcar que ORACEA no debe ser tomada por los bebés o niños, ya que puede causar decoloración permanente de los dientes o problemas con el desarrollo de los dientes.

Advertencias y Precauciones Especiales

Oracea contiene Doxiciclina en una formulación diseñada para obtener un nivel antiinflamatorio en plasma, por debajo del umbral antimicrobiano. Oracea no debe ser utilizado para el tratamiento de infecciones causadas por organismos susceptibles (o que se sospecha son susceptibles) a la doxiciclina.

Las formas farmacéuticas sólidas de las tetraciclinas pueden provocar irritación y ulceración esofágica. Para evitar la irritación y ulceración esofágica, hay que tomar líquidos adecuados (agua) con este medicamento.

Los pacientes deben ingerir Oracea de pie o sentados en posición erguida.

Aunque durante los ensayos clínicos de Oracea no se observó proliferación de microorganismos oportunistas, tales como levaduras, el tratamiento con tetraciclinas a dosis más elevadas puede ocasionar un crecimiento excesivo de microorganismos no sensibles, incluidos los hongos.

Aunque no se observó en los ensayos clínicos con Oracea, el uso de tetraciclinas a dosis más elevadas puede aumentar la incidencia de candidiasis vaginal. Oracea debe utilizarse con precaución en pacientes con un historial de predisposición a la proliferación de candidiasis.

Si se sospecha una sobreinfección, deben adoptarse medidas adecuadas, incluyendo la decisión de interrumpir la administración de Oracea.

El tratamiento con dosis más elevadas de tetraciclinas está asociado con la aparición de bacterias intestinales resistentes, tales como enterococos y enterobacterias.

Aunque no se ha observado durante los ensayos clínicos llevados a cabo con doxiciclina a dosis baja (40mg/día), no se puede excluir el riesgo de aparición de resistencia en la microflora normal en pacientes tratados con Oracea.

Los niveles sanguíneos de doxiciclina en pacientes tratados con Oracea son inferiores a los que presentan los pacientes tratados con formulaciones antimicrobianas convencionales de doxiciclina. No obstante, como no existen datos que respalden la seguridad en la insuficiencia hepática a este dosis baja, Oracea debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o a aquellos pacientes que usan medicamentos potencialmente hepatotóxicos. La acción antianabolizante de las tetraciclinas puede provocar un aumento del nitrógeno ureico en sangre (BUN). Los estudios realizados hasta la fecha indican que este no se produce con el uso de doxiciclina en pacientes con insuficiencia renal.

Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con miastenia grave, ya que pueden correr el riesgo de empeoramiento de la enfermedad.

La biodisponibilidad de Doxiciclina se reduce a pH elevados.

Se debe recomendar a todos los pacientes que reciben doxiciclina, incluyendo Oracea, que eviten una exposición excesiva al sol, o a la luz ultravioleta artificial, mientras reciben doxiciclina y que interrumpan el tratamiento si se produce fototoxicidad (p.ej., erupción cutánea, etc.). Hay que considerar el uso de un

protector solar o filtro solar. Debe interrumpirse el tratamiento ante el primer signo de fotosensibilidad.

Frecuentemente, con el uso de medicamentos antimicrobianos en general, existe el riesgo de presentar colitis pseudo-membranosa con el tratamiento con doxiciclina. En caso de presentar diarrea durante el tratamiento con Oracea, hay que considerar la posibilidad de que se trate de colitis pseudo-membranosa, e iniciar un tratamiento adecuado. Este puede incluir la interrupción de la administración de doxiciclina y la iniciación de un tratamiento antibiótico específico. En esta situación, no se deben emplear agentes inhibidores del peristaltismo.

No se debe utilizar Oracea en pacientes con manifestación oculares de rosácea (tales como rosácea ocular o blefaritis/orzuelo interno) ya que en esta población los datos acerca de la eficacia y de la seguridad son limitados. Si estas manifestaciones aparecen durante el tratamiento, debe interrumpirse la administración de Oracea y el paciente debe ser derivado a un oftalmólogo.

El uso de tetraciclinas en humanos durante el Desarrollo dentario puede provocar una decoloración permanente de los dientes (amarillo-gris-pardo). Esta reacción es más frecuente durante el uso del medicamento a largo plazo, pero también se ha observado después de ciclos repetidos de corta duración. También se han notificado casos de hipoplasia del esmalte. Como otras tetraciclinas, la doxiciclina forma un complejo cálcico estable en cualquier tejido osteogénico. En bebés prematuros a los que se administra tetraciclina oral a dosis de 25mg/kg cada 6 horas, se ha observado una reducción del crecimiento del peroné. Esta reacción demostró ser reversible cuando se interrumpió la administración del medicamento.

En caso de una reacción de hipersensibilidad aguda grave (anafilaxia), debe interrumpirse el tratamiento con Oracea, y se deben adoptar las medidas de urgencia habituales (administración de antihistamínicos, corticosteroides, simpaticomiméticos y, si es necesario, respiración artificial).

Oracea no debe ser administrado a bebés y niños.

Oracea no debe ser administrado durante el embarazo.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

La impresión de la cápsula, contiene laca alumínica Rojo Allura AC (E129), que puede causar reacciones alérgicas.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia.

Fertilidad:

La administración oral de doxiciclina en ratas afectó adversamente la fertilidad y el comportamiento reproductor. El efecto de Oracea en la fertilidad humana es desconocido.

Embarazo:

Categoría D.

Los estudios en animales no han demostrado efecto teratogénico. En humanos, el uso de tetraciclinas durante un número limitado de embarazos no ha relevado ninguna malformación específica hasta la fecha.

La administración de tetraciclinas durante el segundo y tercer trimestre de embarazo ocasiona una decoloración permanente de los dientes en el niño.

La doxiciclina no debe usarse en el embarazo.

Lactancia:

Las tetraciclinas son secretadas en la leche materna por lo tanto no debe administrarse Oracea a mujeres en período de lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de doxiciclina sobre la capacidad de conducir y usar máquinas es nula o insignificante.

Nuevas interacciones:

Interacciones que afectan a la doxiciclina:

La absorción de doxiciclina en el tracto gastrointestinal puede inhibirse por iones bivalentes o trivalentes como aluminio, zinc, calcio (que se encuentra, por ejemplo, en la leche, productos lácteos y zumos de frutas que contienen calcio), por el magnesio (que se encuentra, por ejemplo, en los antiácidos) o por preparados de

hierro, carbón activado, colestiramina, quelatos de bismutos y sucralfato. Por tanto, dichos medicamentos o alimentos deben tomarse 2 o 3 horas después de la ingestión de doxiciclina.

Los medicamentos que incrementan el pH gástrico pueden reducir la absorción de doxiciclina, y deben tomarse al menos 2 horas después de la doxiciclina.

El quinapril puede reducir la absorción de doxiciclina debido a su elevado contenido de magnesio.

La rifampicina, los barbitúricos, la carbamazepina, la difenilhidantoina, la primidona, la fenitoína y el abuso crónico del alcohol pueden acelerar la descomposición de la doxiciclina, por inducción enzimática en el hígado, reduciendo así su vida media. Pueden producirse por ello concentraciones subterapéuticas de doxiciclina. Por tal motivo, deben pasar por lo menos 2 horas entre cada administración.

Se ha notificado que el uso concomitante de Ciclosporina reduce la vida media de la doxiciclina.

Interacciones que afectan a otros medicamentos:

Uso simultáneo no recomendado:

Cuando se administra doxiciclina poco antes, durante o después de ciclos de isotretinoína oral, existe la posibilidad de que se produzca potenciación entre los medicamentos dando lugar a un aumento reversible de la presión en la cavidad intracraneal (pseudotumour cerebri).

Por lo tanto, debe evitarse su administración concomitante.

Los medicamentos bacteriostáticos, incluyendo la doxiciclina, pueden interferir con la acción bactericida de la penicilina y de los antibióticos betalactámicos. Por consiguiente, se recomienda no utilizar doxiciclina y antibióticos betalactámicos en combinación.

Otras interacciones:

Se ha notificado que el uso combinado de tetraciclinas y metoxiflurano ha ocasionado una toxicidad renal mortal.

La doxiciclina ha demostrado potenciar el efecto hipoglucemiante de los agentes antidiabéticos orales de sulfonilureas. Si se administra en combinación con estos

medicamentos, hay que controlar los niveles de glucosa sanguínea y, si es necesario, reducir las dosis de sulfonilureas.

La doxiciclina ha demostrado deprimir la actividad protrombínica plasmática, potenciando así el efecto de los anticoagulantes de tipo dicumarol. Si se administra en combinación con estos medicamentos, hay que controlar los parámetros de coagulación, incluyendo el Cociente Internacional normalizado (CIN), si es necesario, reducir las dosis de medicamentos anticoagulantes. Hay que tener presente la posibilidad de un aumento del riesgo de episodios hemorrágicos.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión P51214 -CCDS V2.0**
- **Información para prescribir Versión P51214 -CCDS V2.0**

Nueva dosificación:

Posología y Forma de Administración

Posología

Adultos, incluidos pacientes de edad avanzada:

La dosis diaria es de 40mg (1 cápsula). Uso oral.

Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Los estudios no han mostrado diferencia en la vida media de doxicilina en suero en pacientes con función renal normal o con deficiencia severa. La hemodiálisis no altera la vida media de doxicilina en suero.

Insuficiencia hepática

Oracea debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o que están siendo tratados con medicamentos potencialmente hepatotóxicos.

Niños y adolescentes

Doxicilina está únicamente indicada para pacientes adultos.

Forma de Administración

La cápsula debe tomarse por la mañana, con el estómago vacío, preferentemente por lo menos una hora antes ó, dos horas después de las comidas.

La capsula debe ingerirse con cantidad suficiente de agua para reducir el riesgo de irritación y de ulceración esofágica.

Los pacientes deben ser evaluados al cabo de 6 semanas y, si no se observan ningún efecto, debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento. En los ensayos clínicos los pacientes fueron tratados durante 16 semanas. Tras la interrupción del tratamiento, las lesiones tendían a reaparecer después de 4 semanas de seguimiento. Por lo tanto, se recomienda la evaluación de los pacientes 4 semanas después de la interrupción del tratamiento.

La eficacia por encima de 16 semanas de tratamiento no ha sido establecida.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otras tetraciclinas o a alguno de los excipientes.

Embarazo. Uso simultaneo con retinoides orales.

No se debe prescribir doxiciclina a los pacientes que se sabe o se cree que tienen aclorhidria, ni a aquellos que se hayan sometidos a operaciones de derivación o exclusión del duodeno.

Si bien, Oracea está indicada en adultos, es importante remarcar que ORACEA no debe ser tomada por los bebés o niños, ya que puede causar decoloración permanente de los dientes o problemas con el desarrollo de los dientes.

Advertencias y Precauciones Especiales

Oracea contiene Doxiciclina en una formulación diseñada para obtener un nivel antiinflamatorio en plasma, por debajo del umbral antimicrobiano. Oracea no deber ser utilizado para el tratamiento de infecciones causadas por organismos susceptibles (o que se sospecha son susceptibles) a la doxiciclina.

Las formas farmacéuticas sólidas de las tetraciclinas pueden provocar irritación y ulceración esofagica. Para evitar la irritación y ulceración esofágica, hay que tomar líquidos adecuados (agua) con este Medicamento.

Los pacientes deben ingerir Oracea de pie o sentados en posición erguida. Aunque durante los ensayos clínicos de Oracea no se observó proliferación de microorganismos oportunistas, tales como levaduras, el tratamiento con tetraciclinas a dosis más elevadas puede ocasionar un crecimiento excesivo de microorganismos no sensibles, incluidos los hongos.

Aunque no se observó en los ensayos clínicos con Oracea, el uso de tetraciclinas a dosis más elevadas puede aumentar la incidencia de candidiasis vaginal. Oracea debe utilizarse con precaución en pacientes con un historial de predisposición a la proliferación de candidiasis.

Si se sospecha una sobreinfección, deben adoptarse medidas adecuadas, incluyendo la decisión de interrumpir la administración de Oracea.

El tratamiento con dosis más elevadas de tetraciclinas está asociado con la aparición de bacterias intestinales resistentes, tales como enterococos y enterobacterias.

Aunque no se ha observado durante los ensayos clínicos llevados a cabo con doxiciclina a dosis baja (40mg/día), no se puede excluir el riesgo de aparición de resistencia en la microflora normal en pacientes tratados con Oracea.

Los niveles sanguíneos de doxiciclina en pacientes tratados con Oracea son inferiores a los que presentan los pacientes tratados con formulaciones antimicrobianas convencionales de doxiciclina. No obstante, como no existen datos que respalden la seguridad en la insuficiencia hepática a este dosis baja, Oracea debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática o a aquellos pacientes que usan medicamentos potencialmente hepatotóxicos. La acción antianabolizante de las

tetraciclinas puede provocar un aumento del nitrógeno ureico en sangre (BUN). Los estudios realizados hasta la fecha indican que este no se produce con el uso de doxiciclina en pacientes con insuficiencia renal. Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con miastenia grave, ya que pueden correr el riesgo de empeoramiento de la enfermedad.

La biodisponibilidad de Doxicilina se reduce a pH elevados.

Se debe recomendar a todos los pacientes que reciben doxiciclina, incluyendo Oracea, que eviten una exposición excesiva al sol, o a la luz ultravioleta artificial, mientras reciben doxiciclina y que interrumpan el tratamiento si se produce fototoxicidad (p.ej., erupción cutánea, etc.). Hay que considerar el uso de un protector solar o filtro solar. Debe interrumpirse el tratamiento ante el primer signo de fotosensibilidad.

Frecuentemente, con el uso de medicamentos antimicrobianos en general, existe el riesgo de presentar colitis pseudo-membranosa con el tratamiento con doxiciclina. En caso de presentar diarrea durante el tratamiento con Oracea, hay que considerar la posibilidad de que se trate de colitis pseudo-membranosa, e iniciar un tratamiento adecuado. Este puede incluir la interrupción de la administración de doxiciclina y la iniciación de un tratamiento antibiótico específico. En esta situación, no se deben emplear agentes inhibidores del peristaltismo.

No se debe utilizar Oracea en pacientes con manifestación ocular de rosácea (tales como rosácea ocular o blefaritis/orzuelo interno) ya que en esta población los datos acerca de la eficacia y de la seguridad son limitados. Si estas manifestaciones aparecen durante el tratamiento, debe interrumpirse la administración de Oracea y el paciente debe ser derivado a un oftalmólogo.

El uso de tetraciclinas en humanos durante el Desarrollo dentario puede provocar una decoloración permanente de los dientes (amarillo-gris-pardo). Esta reacción es más frecuente durante el uso del medicamento a largo plazo, pero también se ha observado después de ciclos repetidos de corta duración. También se han notificado casos de hipoplasia del esmalte. Como otras tetraciclinas, la doxiciclina forma un complejo cálcico estable en cualquier tejido osteogénico. En bebés prematuros a los que se administra tetraciclina oral a dosis de 25mg/kg cada 6 horas, se ha observado una

reducción del crecimiento del peroné. Esta reacción demostró ser reversible cuando se interrumpió la administración del medicamento.

En caso de una reacción de hipersensibilidad aguda grave (anafilaxia), debe interrumpirse el tratamiento con Oracea, y se deben adoptar las medidas de urgencia habituales (administración de antihistamínicos, corticosteroides, simpaticomiméticos y, si es necesario, respiración artificial).

Oracea no debe ser administrado a bebés y niños.

Oracea no debe ser administrado durante el embarazo.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

La impresión de la cápsula, contiene laca alumínica Rojo Allura AC (E129), que puede causar reacciones alérgicas.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia.

Fertilidad:

La administración oral de doxiciclina en ratas afectó adversamente la fertilidad y el comportamiento reproductor. El efecto de Oracea en la fertilidad humana es desconocido.

Embarazo:

Categoría D.

Los estudios en animales no han demostrado efecto teratogénico. En humanos, el uso de tetraciclinas durante un número limitado de embarazos no ha relevado ninguna malformación específica hasta la fecha.

La administración de tetraciclinas durante el segundo y tercer trimestre de embarazo ocasiona una decoloración permanente de los dientes en el niño.

La doxiciclina no debe usarse en el embarazo.

Lactancia:

Las tetraciclinas son secretadas en la leche materna por lo tanto no debe administrarse Oracea a mujeres en período de lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de doxiciclina sobre la capacidad de conducir y usar máquinas es nula o Insignificante.

Nuevas interacciones:

Interacciones que afectan a la doxiciclina:

La absorción de doxiciclina en el tracto gastrointestinal puede inhibirse por iones bivalentes o trivalentes como aluminio, zinc, calcio (que se encuentra, por ejemplo, en la leche, productos lácteos y zumos de frutas que contienen calcio), por el magnesio (que se encuentra, por ejemplo, en los antiácidos) o por preparados de hierro, carbón activado, colestiramina, quelatos de bismutos y sucralfato. Por tanto, dichos medicamentos o alimentos deben tomarse 2 o 3 horas después de la ingestión de doxiciclina.

Los medicamentos que incrementan el pH gástrico pueden reducir la absorción de doxiciclina, y deben tomarse al menos 2 horas después de la doxiciclina.

El quinapril puede reducir la absorción de doxiciclina debido a su elevado contenido de magnesio.

La rifampicina, los barbitúricos, la carbamazepina, la difenilhidantoina, la primidona, la fenitoína y el abuso crónico del alcohol pueden acelerar la descomposición de la doxiciclina, por inducción enzimática en el hígado, reduciendo así su vida media. Pueden producirse por ello concentraciones subterapéuticas de doxiciclina. Por tal motivo, deben pasar por lo menos 2 horas entre cada administración.

Se ha notificado que el uso concomitante de Ciclosporina reduce la vida media de la doxiciclina.

Interacciones que afectan a otros medicamentos:

Uso simultaneo no recomendado:

Cuando se administra doxiciclina poco antes, durante o después de ciclos de isotretinoína oral, existe la posibilidad de que se produzca potenciación entre los medicamentos dando lugar a un aumento reversible de la presión en la cavidad intracraneal (pseudotumour cerebri).

Por lo tanto, debe evitarse su administración concomitante.

Los medicamentos bacteriostáticos, incluyendo la doxiciclina, pueden interferir con la acción bactericida de la penicilina y de los antibióticos betalactámicos. Por consiguiente, se recomienda no utilizar doxiciclina y antibióticos betalactámicos en combinación.

Otras interacciones:

Se ha notificado que el uso combinado de tetraciclinas y metoxiflurano ha ocasionado una toxicidad renal mortal.

La doxiciclina ha demostrado potenciar el efecto hipoglucemiante de los agentes antidiabéticos orales de sulfonilureas. Si se administra en combinación con estos medicamentos, hay que controlar los niveles de glucosa sanguínea y, si es necesario, reducir las dosis de sulfonilureas.

La doxiciclina ha demostrado deprimir la actividad protrombínica plasmática, potenciando así el efecto de los anticoagulantes de tipo dicumarol. Si se administra en combinación con estos medicamentos, hay que controlar los parámetros de coagulación, incluyendo el Cociente Internacional normalizado (CIN), si es necesario, reducir las dosis de medicamentos anticoagulantes. Hay que tener presente la posibilidad de un aumento del riesgo de episodios hemorrágicos.

**3.1.9.3. XELJANZ® 5 mg
XELJANZ® XR 11 mg**

Expediente : 20059967 / 20100573
Radicado : 20181104372 / 20181104374
Fecha : 25/05/2018
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 5mg de Tofacitinib
Cada tableta contiene 11mg de Tofacitinib

Forma farmacéutica:

Tabletas

Tabletas de liberación extendida

Indicaciones: Xeljanz® (tofacitinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que han presentado respuesta inadecuada a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDS).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. No debe ser usado en combinación con fármacos modificadores de la enfermedad reumatoidea de origen biológico o inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina. Precauciones y advertencias: infecciones serias: se han reportado infecciones serias y algunas veces fatales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicas invasivas, virales y otras infecciones oportunistas en pacientes con artritis reumatoide que estaban recibiendo inmunomoduladores, incluidos dmards y xeljanz®. tuberculosis: antes de la administración de xeljanz® los pacientes deberán evaluarse y someterse a prueba para determinar si presentan infección latente o activa. Reactivación viral: se ha reportado reactivación viral con el tratamiento con DMARDS y en los estudios clínicos de xeljanz® se observaron casos de reactivación del virus herpes (por ejemplo herpes zóster). Se desconoce el impacto de xeljanz® sobre la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes que fueron hallados positivos para hepatitis B o c fueron excluidos para los ensayos clínicos. Neoplasias malignas y trastorno linfoproliferativo: existe posibilidad de que xeljanz® afecte las defensas del huésped contra las neoplasias malignas. Se desconoce el impacto del tratamiento con xeljanz® sobre el desarrollo y curso de las neoplasias malignas, sin embargo se observaron neoplasias malignas en los estudios clínicos. Perforaciones gastrointestinales: los eventos de perforación gastrointestinal se han reportado en los ensayos clínicos con pacientes con artritis reumatoide, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la JAK en estos eventos. Parámetros de laboratorio: linfocitos: los recuentos de linfocitos menores de 500 células/mm³ estuvieron asociados con aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias. No se recomienda iniciar tratamiento con xeljanz® en pacientes con bajo recuento de linfocitos. Neutrófilos: el tratamiento con xeljanz® se asoció con aumento de la incidencia de neutropenia (menos de 2000 células/mm³) en comparación con placebo. No se recomienda iniciar el tratamiento con xeljanz® en pacientes con recuento bajo de neutrófilos. Hemoglobina: no se recomienda iniciar el tratamiento con xeljanz® en pacientes con valores bajos de hemoglobina. Lípidos: el

tratamiento con xeljanz® fue asociado con el aumento de los parámetros de lípidos como por ejemplo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL).vacunaciones: no se encuentra disponible ningún dato sobre la respuesta a la vacunación o a la transmisión secundaria de infección a través de vacunas vivas a pacientes que estaban recibiendo xeljanz®. Se recomienda que las vacunas vivas no se administren concurrentemente con xeljanz®. Pacientes con insuficiencia renal: no se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Pacientes con insuficiencia hepática: no se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Combinación con otras terapias AR: no se ha estudiado xeljanz® y su utilización debe evitarse en pacientes con AR combinado con DMARDS biológicos.

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 formulación
- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicación, precauciones y advertencia
- Modificación de reacciones adversas.
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión16.0 v.2.0
- Información para prescribir Versión16.0 v.2.0

Nueva formulación

Xeljanz.

Cada tableta recubierta de 5 mg contiene 8,078 mg de citrato de tofacitinib equivalente a 5 mg de la base libre de tofacitinib.

Xeljanz XR.

Cada tableta recubierta de liberación modificada de 11 mg contiene 17,77 mg de citrato de tofacitinib equivalentes a 11 mg del principio activo de base libre tofacitinib.

Cada tableta de Xeljanz® XR 11 mg contiene 152,229 mg de sorbitol.

Nueva dosificación:

Posología.

No se ha estudiado Xeljanz® combinado con DMARDs biológicos como por ejemplo antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT), antagonistas de los receptores de interleuquinas-1, antagonistas de los receptores de interleuquinas-6 (RIL-6), anticuerpos monoclonales anti-CD20 y moduladores selectivos de coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina, ciclosporina y tacrolimus y deberá evitarse su consumo debido a la posibilidad de aumentar la inmunosupresión y el riesgo de infecciones.

El tratamiento con XELJANZ® debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección seria hasta que esta se controle.

Xeljanz® / Xeljanz® XR se puede utilizar como monoterapia o combinado con metotrexato (MTX) u otros DMARDs no biológicos.

Xeljanz®

La dosis recomendada de Xeljanz® es de 5 mg administrada dos veces al día. Algunos pacientes se benefician de un aumento a Xeljanz® 10 mg administrados dos veces al día, en función de la respuesta clínica.

Xeljanz® XR

La dosis recomendada de Xeljanz® XR es de 11 mg una vez al día.

Xeljanz® XR 11 mg una vez al día demostró una equivalencia farmacocinética (ABC y Cmax) con Xeljanz 5 mg dos veces al día. Toda la información proporcionada en esta sección sobre la indicación para la artritis reumatoide es aplicable a Xeljanz 5 mg dos veces al día y Xeljanz XR 11 mg una vez al día, ya que contienen el mismo principio activo (tofacitinib).

Cambio de Xeljanz® Tabletas a Xeljanz® XR Tabletas para la Posología para la Artritis Reumatoide.

El día siguiente a la última dosis de Xeljanz® 5 mg, se puede cambiar a los pacientes tratados con Xeljanz® 5 mg dos veces al día a Xeljanz® XR 11 mg una vez al día.

Ajustes de la Dosis debido a Alteraciones de Laboratorio.

Para el manejo de alteraciones de laboratorio relacionadas con la dosis, como por ejemplo linfopenia, neutropenia y anemia, podrían requerirse ajustes de la dosis o la interrupción de la administración en la forma descrita en las Tablas 1, 2 y 3.

Se recomienda no iniciar el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR en pacientes con recuento de linfocitos menor de 500 células/mm³.

Tabla 1: Ajustes de la Dosis para Linfopenia.

Recuento Bajo de Linfocitos	
<u>Valor de Laboratorio (células/mm³)</u>	<u>Recomendación</u>
<u>Recuento de linfocitos ≥500.</u>	<u>Mantener la dosis.</u>
<u>Recuento de linfocitos <500 (Confirmado mediante repetición de la prueba).</u>	<u>Interrumpir el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR</u>

Se recomienda no iniciar el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1000 células/mm³.

Tabla 2: Ajustes de la dosis para Neutropenia.

Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) bajo	
Valor de Laboratorio (células/mm ³)	Recomendación
RAN >1000	Mantener la dosis.
RAN 500-1000	Para disminuciones persistentes en este intervalo, reduzca la dosis de Xeljanz® / Xeljanz® XR o interrumpa la administración hasta que el RAN sea >1000. Para pacientes que reciben Xeljanz® 5 mg dos veces al día, interrumpir la administración de Xeljanz®. Cuando el RAN sea >1000, reanudar el

	<p>tratamiento con Xeljanz® 5 mg dos veces al día.</p> <p>Para pacientes que reciben Xeljanz® XR 11 mg una vez al día, interrumpir la administración de Xeljanz® XR cuando el RAN sea >1000, reanude el tratamiento con Xeljanz® XR 11 mg una vez al día.</p>
<p>RAN <500 (Confirmado mediante repetición de la prueba).</p>	<p>Interrumpa la administración de Xeljanz® / Xeljanz® XR.</p>

Se recomienda no iniciar el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR en pacientes con hemoglobina <9 g/dL.

Tabla 3: Ajustes de la Dosis para Anemia.

Valor Bajo de Hemoglobina	
Valor de Laboratorio (g/dL)	Recomendación
Disminución de ≤ 2 g/dL y de $\geq 9,0$ g/dL.	Mantener la dosis.
Disminución de ≥ 2 g/dL o menor que 8,0 g/dL (Confirmado mediante una segunda prueba).	Interrumpir la administración de Xeljanz® / Xeljanz® XR hasta que los valores de la hemoglobina se normalicen.

Poblaciones Especiales.

Insuficiencia Renal.

Para indicaciones con una dosis máxima de Xeljanz® 5 mg dos veces al día o Xeljanz® XR una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal severa, la dosis recomendada de Xeljanz® es 5 mg una vez al día o Xeljanz® XR 11 mg cada dos días.

No se requieren ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. La dosis de Xeljanz® no debe superar los 5 mg una vez al día, y la dosis de Xeljanz® XR no debe exceder los 11 mg una vez cada dos días en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (incluyendo, pero no limitado a pacientes sometidos a hemodiálisis).

Insuficiencia Hepática.

En pacientes con deterioro hepático leve, no se requiere ajuste de la dosis (Xeljanz® 5 mg dos veces al día o Xeljanz® XR 11 mg una vez al día).

No se debe administrar Xeljanz® / Xeljanz® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis recomendada es Xeljanz® 5 mg una vez al día o Xeljanz® XR 11 mg cada dos días.

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No debe administrarse Xeljanz® / Xeljanz® XR a pacientes con insuficiencia hepática severa. La dosis de Xeljanz® no debe exceder los 5 mg una vez al día y la dosis de Xeljanz® XR no debe exceder los 11 mg una vez cada dos días, en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Pacientes que Reciben Inhibidores del Citocromo P450 (CYP3A4) y del Citocromo 2C19 (CYP2C19).

Para indicaciones con una dosis máxima recomendada de Xeljanz® 5 mg una vez al día o Xeljanz® XR una vez cada dos días, en pacientes que reciban inhibidores potentes del CYP3A4 (p.e. ketoconazol) o uno o más medicamentos concomitantes que resulten tanto en una inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (p.e. fluconazol) la dosis recomendada de XELJANZ® es 5 mg una vez al día o de Xeljanz® XR es 11 mg cada dos días. Recomendaciones específicas para cada indicación son proporcionadas a continuación.

La dosis de Xeljanz® no debe superar los 5 mg una vez al día, y la dosis recomendada de Xeljanz® XR es de 11 mg cada dos días, en pacientes que

están recibiendo inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo ketoconazol). En pacientes que están recibiendo uno o más medicamentos concomitantes que produzcan tanto inhibición moderada de CYP3A4 como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo fluconazol) la dosis de Xeljanz® no debe superar los 5 mg una vez al día, y la dosis recomendada de Xeljanz® XR es de 11 mg cada dos días. La coadministración de Xeljanz® con inductores potentes de CYP 3A4 (por ejemplo rifampicina) puede producir pérdida o reducción de la respuesta clínica. No se recomienda la coadministración de inductores potentes de CYP3A4 con Xeljanz®.

Pacientes Ancianos (≥ 65 años).

En los pacientes de 65 o más años de edad no se requiere ningún ajuste de la dosis.

Población Pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xeljanz® / Xeljanz® XR en niños entre 0 y 18 años de edad.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento. No debe ser usado en combinación con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad reumatoidea de origen biológico o inmunosupresores potentes tales como azatioprina y ciclosporina.

Advertencias y Precauciones Especiales de Administración

Infecciones Serias

Se han reportado infecciones serias y algunas veces letales debidas a patógenos bacterianos, micobacterianos, fúngicos invasivos, virales y otras infecciones oportunistas en pacientes con artritis reumatoide que recibían inmunomoduladores, incluidos DMARDs y Xeljanz®. Las infecciones serias más frecuentemente reportadas con Xeljanz® incluyeron neumonía, celulitis, herpes zoster e infección de las vías urinarias, diverticulitis y apendicitis. De las infecciones oportunistas se reportaron con Xeljanz®, se cuentan la tuberculosis y otras infecciones micobacterianas, cryptococcus, candidiasis esofágica, herpes zóster de múltiples dermatomas, infección por citomegalovirus, infecciones por el virus BK y listeriosis. Algunos pacientes han presentado la enfermedad más

diseminada que localizada y a menudo tomaban inmunomoduladores como metotrexato o corticoesteroides que, además de la artritis reumatoide pueden predisponerlos a infecciones. También pueden presentarse otras infecciones serias que no fueron reportadas en los estudios clínicos (por ejemplo histoplasmosis, coccidioidomycosis).

No debe iniciarse el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR en pacientes con una infección activa, incluidas infecciones localizadas. Los riesgos y los beneficios del tratamiento deben considerarse antes de iniciar el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR en pacientes con infecciones crónicas o recurrentes o en los que se han expuesto a tuberculosis o con antecedentes de infección seria u oportunista, o que han recibido o han viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica o presentan condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infecciones.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR o después de este. Si un paciente desarrolla una infección seria, una infección oportunista o septicemia deberá interrumpirse el tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR. Los pacientes que desarrollan una infección durante el tratamiento con Xeljanz® deben someterse inmediatamente a una prueba diagnóstica completa apropiada para pacientes inmunocomprometidos, deberá iniciarse el tratamiento antimicrobiano apropiado y el paciente deberá someterse a un control estricto.

Debido a que existe mayor incidencia de infecciones en la población anciana y en diabéticos en general, deberá tener precaución cuando se trate a ancianos y pacientes con diabetes. Se recomienda precaución también en pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, ya que podrían ser más proclives a infecciones. Se informaron eventos de enfermedad pulmonar intersticial (algunos con desenlace mortal) en pacientes tratados con Xeljanz® / Xeljanz® XR en ensayos clínicos y en el entorno post-comercialización aunque el rol de la inhibición de la JAK en estos eventos es desconocido.

Tuberculosis

Antes y según los lineamientos aplicables, durante la administración de Xeljanz® / Xeljanz® XR los pacientes deberán evaluarse y someterse a una prueba para determinar si presentan infecciones latentes o activas.

Los pacientes con tuberculosis latente deben ser tratados con la terapia estándar antimicrobiana antes de administrar Xeljanz® / Xeljanz® XR.

El tratamiento antituberculosis debe también considerarse antes de la administración de Xeljanz® / Xeljanz® XR en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que el curso adecuado del tratamiento no se puede confirmar y en pacientes con prueba negativa de tuberculosis latente pero con factores de riesgo para infección de tuberculosis. Se recomienda consultar a un profesional de la salud con experiencia y conocimiento en el tratamiento de la tuberculosis para que ayude en la decisión de si es apropiado iniciar o no el tratamiento antituberculosis en un paciente específico.

Los pacientes deben controlarse estrictamente en relación con el desarrollo de signos y síntomas de tuberculosis, incluidos los pacientes con prueba negativa de infección de tuberculosis latente antes del inicio del tratamiento.

Reactivación Viral

Se ha reportado reactivación viral con el tratamiento con DMARDs y en los estudios clínicos de Xeljanz® se observaron casos de reactivación del virus herpes (por ejemplo herpes zóster). Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, en la etapa de post-comercialización, en pacientes tratados con Xeljanz®. Se desconoce el impacto de Xeljanz® / Xeljanz® XR en la reactivación de la hepatitis viral crónica. Los pacientes que fueron hallados positivos para hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Deben realizarse estudios de detección de hepatitis viral conforme a las pautas clínicas antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib.

El riesgo de herpes zóster parece ser mayor en pacientes japoneses y coreanos tratados con Xeljanz®.

Neoplasias Malignas y Trastorno Linfoproliferativo (excluido el cáncer de piel no melanoma [CPNM])

Los riesgos y beneficios del tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR deben considerarse antes de comenzar la terapia en pacientes que actualmente tienen, o han tenido según sus antecedentes, neoplasias malignas excepto cáncer de piel no melanoma (CPNM) tratado de forma satisfactoria o al considerar continuar la administración de Xeljanz® / Xeljanz® XR a pacientes que han desarrollado una

neoplasia maligna. Existe la posibilidad de que Xeljanz® / Xeljanz® XR afecte las defensas del huésped contra neoplasias malignas.

Se han observado linfomas en los pacientes tratados con Xeljanz®. Aunque los pacientes con artritis reumatoide, en particular los que tienen la enfermedad altamente activa podrían tener mayor riesgo que la población general (hasta varias veces), de desarrollar linfomas, se desconoce el papel de Xeljanz® en el desarrollo de linfomas.

Se observaron otras neoplasias malignas en estudios clínicos y en el marco posterior a la comercialización, incluyendo pero no limitando a, cáncer de pulmón, cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

Se desconoce el papel del tratamiento con Xeljanz® en el desarrollo y la evolución de las neoplasias malignas.

Las recomendaciones para cáncer de piel no melanoma se presentan a continuación.

Artritis Reumatoide

En los estudios clínicos controlados de Fase 3 en pacientes con artritis reumatoide, se diagnosticaron 26 neoplasias malignas (excluido CPNM), entre las que se incluían 5 linfomas, en 26 pacientes que estaban recibiendo Xeljanz® / Xeljanz® XR más DMARDs, en comparación con 0 neoplasias malignas (excluido CPNM) en los pacientes del grupo de placebo/placebo más DMARDs y 2 en 2 pacientes en el grupo tratado con adalimumab y 1 en 1 paciente en el grupo tratado con metotrexato. Se trataron más de 3800 pacientes (3942 pacientes-año de observación) con XELJANZ® durante periodos de hasta 2 años y aproximadamente 681 pacientes (203 pacientes-año de observación) fueron tratados con placebo durante un máximo de 6 meses y 204 pacientes (179 pacientes-años de observación) se trataron con adalimumab por 12 meses. La tasa de incidencia ajustada a la exposición para neoplasias malignas y linfoma fue 0,66 y 0,13 eventos por 100 pacientes-año respectivamente, en los grupos de Xeljanz®.

En la población de seguridad a largo plazo (4867 pacientes), la frecuencia de neoplasias malignas (excluidas CPNM) y linfoma fue de 0,97 y 0,09 eventos por 100 pacientes-años, consistente con la frecuencia observada en el periodo controlado.

Cáncer de piel no melanoma

Se han informado cánceres de piel no melanoma (CPNM) en pacientes tratados con tofacitinib. Se recomienda realizar examen de piel rutinario en los pacientes con mayor riesgo de cáncer de piel.

Perforaciones Gastrointestinales

Se han reportado eventos de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide, aunque se desconoce el papel de la inhibición de la JAK en estos eventos. Los eventos reportados fueron principalmente perforación diverticular, peritonitis, absceso abdominal y apendicitis. En los ensayos clínicos en artritis reumatoidea, la tasa de incidencia de la perforación gastrointestinal en todos los estudios (Fase 1, Fase 2, Fase 3 y de extensión a largo plazo) para todos los grupos de tratamiento y todas las dosis fue 0,11 eventos por 100 pacientes-año con el tratamiento con Xeljanz®. Los eventos fueron principalmente reportados como perforación diverticular, peritonitis, acceso abdominal y apendicitis. Todos los pacientes que desarrollaron perforaciones gastrointestinales estaban tomando concomitantemente antiinflamatorios no esteroides (AINE) y/o corticoesteroides. Se desconoce la contribución relativa de estos medicamentos concomitantes con respecto a Xeljanz® para el desarrollo de perforaciones gastrointestinales.

Xeljanz® / Xeljanz® XR debe utilizarse con precaución en pacientes que pueden estar en mayor riesgo de sufrir una perforación gastrointestinal (por ejemplo pacientes con antecedentes de diverticulitis). Los pacientes que presentan nuevos síntomas abdominales deben evaluarse inmediatamente para identificar de manera temprana si existe perforación gastrointestinal.

Hipersensibilidad

Se han observado reacciones como angioedema y urticaria, que pueden reflejar una hipersensibilidad al medicamento, en pacientes que recibieron Xeljanz®. Algunos de estos eventos fueron serios. Muchos de estos eventos ocurrieron en pacientes que tenían historial de alergias múltiples. Si ocurre una reacción seria de hipersensibilidad, interrumpa inmediatamente la administración de tofacitinib mientras se evalúa la causa o causas potenciales de la reacción.

Parámetros de Laboratorio

Linfocitos: Los recuentos de linfocitos de <500 células/mm³ estuvieron asociados con un aumento de la incidencia de infecciones tratadas y serias. No se

recomienda iniciar el tratamiento con Xeljanz® en pacientes con bajo recuento de linfocitos (es decir, <500 células/mm³). En pacientes que desarrollan un recuento absoluto confirmado de linfocitos <500 células/mm³, no se recomienda el tratamiento con Xeljanz®. Los linfocitos deben controlarse al inicio y cada 3 meses de ahí en adelante. Para las modificaciones recomendadas con base en el recuento de linfocitos.

Neutrófilos: El tratamiento con Xeljanz® se asoció con un aumento de la incidencia de neutropenia (<2000 células/mm³) en comparación con placebo. No se recomienda iniciar el tratamiento con XELJANZ® en pacientes con un recuento bajo de neutrófilos (es decir, RAN <1000 células/mm³). Para los pacientes que desarrollan RAN persistente de 500-1000/células/mm³, deberá reducirse la dosis de Xeljanz® o interrumpirse la administración hasta que el RAN sea mayor que >1000 células/mm³. En los pacientes que desarrollan recuento absoluto de neutrófilos confirmado <500 células/mm³ no se recomienda el tratamiento con Xeljanz®. Los neutrófilos deben controlarse al inicio y después de 4 a 8 semanas de tratamiento y de ahí en adelante cada 3 meses.

Hemoglobina:

Lípidos: El tratamiento con Xeljanz® se asoció con aumentos de los parámetros de lípidos como por ejemplo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los efectos máximos se observaron generalmente dentro de un plazo de 6 semanas. La evaluación de los parámetros de lípidos debe realizarse aproximadamente 4 a 8 semanas después del inicio del tratamiento con Xeljanz®. Los pacientes deben manejarse de acuerdo con las recomendaciones clínicas (por ejemplo las recomendaciones del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol) para el tratamiento de la hiperlipidemia. Los aumentos en el colesterol total y LDL asociados con Xeljanz® podrían disminuirse a los niveles previos al tratamiento con terapia con estatinas.

Vacunas

No se encuentra disponible ningún dato sobre la respuesta a la vacunación viva o a la transmisión secundaria de infecciones a través de vacunas vivas a pacientes que estaban recibiendo Xeljanz®. Se recomienda que las vacunas vivas no se administren concurrentemente con Xeljanz® / Xeljanz® XR. Se recomienda que todos los pacientes se encuentren al día con todas las vacunas de acuerdo con las directrices de vacunación vigentes antes de iniciar el tratamiento con Xeljanz® /

Xeljanz® XR. El intervalo entre las vacunaciones vivas y el inicio del tratamiento con tofacitinib debería coincidir con los lineamientos de vacunación actuales en lo que respecta a los agentes inmunomoduladores. De acuerdo con estos lineamientos, si se administra una vacuna viva contra el zóster, solamente debería administrarse a pacientes con antecedentes conocidos de varicela o a aquellos que son seropositivos para el virus varicela-zóster. Las vacunas deberían administrarse al menos 2 semanas, pero preferentemente 4 semanas, antes de iniciar la administración de agentes inmunomoduladores como tofacitinib.

En un ensayo controlado clínico, se evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes con artritis reumatoide que tomaban tofacitinib 10 mg dos veces al día o placebo se evaluó. Un porcentaje similar de pacientes alcanzó una respuesta humoral satisfactoria a la vacunación contra la influenza (aumento de ≥ 4 veces en ≥ 2 de 3 antígenos) en los grupos de tratamiento con tofacitinib (57%) y placebo (62%) de los grupos de tratamiento. Se observó una reducción modesta en el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta antibiótica satisfactoria a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (aumento de ≥ 2 veces en ≥ 6 de 12 serotipos) en los pacientes tratados con una monoterapia de con tofacitinib (62%) y una monoterapia con metotrexato (62%) como en una comparación con el placebo (77%), con una mayor reducción de la tasa de respuesta de los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como metotrexato (32%). Se desconoce la significancia clínica.

Otro estudio de las vacunas evaluó la respuesta humoral a la inoculación simultánea de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna contra la influenza en pacientes que recibían 10 mg tofacitinib dos veces al día durante una media de aproximadamente 22 meses. Más del 60% de los pacientes tratados con tofacitinib (con o sin metotrexato) tuvieron respuestas satisfactorias a la vacuna antineumocócica y la vacuna contra influenza. En concordancia con el ensayo controlado, los pacientes que recibieron tanto tofacitinib como MTX tuvieron una menor de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos en comparación con la monoterapia de tofacitinib (el 66% frente al 89%).

Pacientes con Insuficiencia Renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La dosis de Xeljanz® no debe superar los 5 mg una vez al día, y la dosis de Xeljanz® XR no debe superar los 11 mg una cada dos días en pacientes

con insuficiencia renal severa. Para recomendaciones específicas de ajuste de dosis para cada indicación.

En los ensayos clínicos, Xeljanz® / Xeljanz® XR no se evaluó en pacientes con valores de depuración de creatinina al inicio del estudio <40 mL/min (estimados mediante la ecuación de Cockcroft-Gault).

Pacientes con Insuficiencia Hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. La dosis de Xeljanz® no debe superar los 5 mg una vez al día y la dosis de Xeljanz® XR no debe superar 11 mg una vez cada dos días en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

El tratamiento con Xeljanz® / Xeljanz® XR no debería administrarse en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver Sección 4.2). En los ensayos clínicos, XELJANZ® no se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática severa o en pacientes con serología positiva para VHB o VHC.

Combinación con Otras Terapias

Artritis reumatoide

No se ha estudiado Xeljanz® / Xeljanz® XR y su administración debe evitarse en pacientes con AR en combinación con DMARDs biológicos tales como antagonistas del TNF, antagonistas de RIL-1, antagonistas de RIL-6, anticuerpos monoclonales anti-CD20 y los moduladores selectivos coestimulación e inmunosupresores potentes como azatioprina y ciclosporina debido a la posibilidad de aumento de la inmunosupresión y el riesgo mayor de infección.

La administración de Xeljanz® / Xeljanz® XR en combinación con inhibidores de fosfodiesterasa 4 no se ha estudiado en ensayos clínicos de Xeljanz® / Xeljanz® XR.

General.

Específico de Xeljanz® XR.

Como con cualquier otro material no deformable, debe tenerse precaución al administrar Xeljanz® XR a pacientes con estrechamiento gastrointestinal preexistente severo (patológico o iatrogénico). Rara vez se informaron síntomas

obstructivos en pacientes con estenosis conocidas asociadas con la ingesta de otros medicamentos con una formulación no deformable de liberación modificada.

Reacciones Adversas

Artritis Reumatoide

Los siguientes datos incluyen 6 estudios multicéntricos, controlados y doble ciego de diferentes duraciones de entre 6 y 24 meses (Estudios I-VI, vea la Sección 5.1). En estos estudios, los 3200 pacientes fueron asignados aleatoriamente y tratados a dosis de monoterapia de Xeljanz® 5 mg dos veces al día (616 pacientes) o 10 mg dos veces al día (642 pacientes) y a dosis de politerapia con DMARDs (incluido metotrexato) de Xeljanz® 5 mg dos veces al día (973 pacientes) o de 10 mg dos veces al día (969 pacientes).

Todos los pacientes en estos estudios tenían artritis reumatoidea de moderada a severa. La población del estudio tratada con Xeljanz® tenía una edad media de 52,1 años y el 83,2% era de sexo femenino.

La población de seguridad a largo plazo incluye todos los pacientes que participaron en un estudio controlado, doble ciego (incluidos estudios iniciales de la fase de desarrollo) y que posteriormente participaron en uno de los dos estudios de seguridad a largo plazo.

Un total de 6194 pacientes (de las Fases 1, 2, 3 y de los estudios de extensión a largo plazo) recibieron un tratamiento con cualquier dosis de XELJANZ® de una duración media de 3,13 años, con 19.405,8 pacientes-años de exposición total acumulada al medicamento basándose en más de 8 años de exposición continua a XELJANZ®

Experiencia de los Ensayos Clínicos

Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron las infecciones serias.

Artritis Reumatoide

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas durante los primeros 3 meses en los ensayos clínicos controlados (que ocurrieron en $\geq 2\%$ los pacientes tratados con monoterapia con Xeljanz® o con politerapia con DMARDs) fueron dolor de cabeza, infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, hipertensión, náuseas y diarrea.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas durante los primeros tres meses de los estudios controlados con placebo o metotrexato, doble ciego fue del 3,8% de los pacientes que estaban tomando Xeljanz® y 3,2% de los pacientes que fueron tratados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la interrupción de Xeljanz® fueron las infecciones. Las infecciones más frecuentes que conllevaron a la interrupción del tratamiento del tratamiento fueron herpes zóster y neumonía.

Las Reacciones Adversas (RAM) listadas en la siguiente tabla se presentan por Clase de Sistema de Órganos (SOC) y las categorías de frecuencia, se definen utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$) o raros ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden descendente de seriedad.

Tabla 4: Reacciones Adversas para Xeljanz®

Clase de Sistema de Órganos	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Infecciones	Neumonía (1.1%), Gripe (2.1%), Herpes zóster (2,5%), Infección del tracto urinario (4.1%), Sinusitis (2.1%), Bronquitis (3.4%), Faringitis (2.0%) Nasofaringitis (9,2%)	Tuberculosis (0.1%) Diverticulitis (0.2%) Pielonefritis (0.2%), Celulitis (0.5%), Herpes simple (0.6%) Gastroenteritis viral (0.6%), Infección viral (0.7%)	Septicemia (0.07%) Tuberculosis del sistema nervioso central (0.04%) ^b , Meningitis criptocócica (0.04%) ^b , Urosepticemia (0.04%) ^b , Tuberculosis diseminada (0.03%), Fascitis necrotizante (0.04%) ^b , Bacteriemia (0.04%) ^b , Bacteriemia estafilocócica (0.04%) ^b , Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> (0.01%) ^b , Neumonía

C a se de Sistema de Ó rganos	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
			neumocócica(0.04%) ^b Neumonía bacteriana Encefalitis (0.04%) ^b Infección micobacteriana atípica (0.04%) ^b , Infección por <i>Mycobacterium avium</i> complex (0.04%) ^b , Infección por citomegalovirus (0.01%). Artritis bacterial(0.04%) ^c
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)		Cánceres de piel no melanocítico (0.3%) ^d	
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Anemia(1.8%)	Leucopenia(0.6%), Linfopenia (0.1%), Neutropenia(0.4%)	
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad al medicamento (0.9%) ^e	
Trastornos metabólicos y nutricionales	Hiperlipidemia (1.4%).	Dislipidemia(0.9%) Deshidratación (0.2%)	
Trastornos Psiquiátricos		Insomnio (0.9%)	
Trastornos del Sistema Nervioso	Dolor de Cabeza (5.8%)	Parestesia (0.7%)	
Trastornos Vasculares	Hipertensión (3.7%)		
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos (2.5%)	Disnea (0.6%), Congestión de los senos (0.5%)	
Trastornos Gastrointestinales	Dolor abdominal (1.7%), Vómito (1.6%), Diarrea (4.0%), Náuseas (3.6%), Gastritis		

C ase de Sistema de Ó ganos	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
	(1.3%), Dispepsia (2.2%)		
Trastornos Hepatobiliares		Esteatosis hepática (0.4%)	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción(1.5%)	Eritema (0.3%), Prurito (0.7%)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia (3.1%)	Dolor musculoesquelético (0.8%), Inflamación de las articulaciones (0.4%). Tendinitis (0.3%),	
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Pirexia(1.2%), Edema periférico (1.8%), Fatiga (1.4%).		
Investigaciones	Aumento de gamma-glutamyltransferasa (1.6%), Aumento del colesterol sanguíneo (1.3%), Aumento de peso (2.0%), Aumento de creatinina fosfoquinasa sanguínea (4.8%).	Aumento de enzimas hepáticas (0.6%), Aumento de transaminasas (0.3%), Alteración de las pruebas de la función hepática(0.2%), Incremento creatinina sérica (0.6%) Aumento de las lipoproteínas de baja densidad (0.9%) ^c	
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento		Esguince de ligamento(0.7%) ^b Esguince muscular (0.6%)	

a Las frecuencias están en basadas en datos agrupados de ensayos clínicos aleatorizados fase 3.

b Las reacciones adversas al medicamento solamente han sido reportadas en los estudios de abiertos de extensión a largo plazo; sin embargo la frecuencia de estas reacciones adversas en los ensayos clínicos aleatorizados fase 3 fueron estimadas.

c La frecuencia de la artritis bacteriana es determinada por medio de frecuencias combinadas para términos preferidos de artritis bacteriana y artritis infecciosa.

c Los cánceres de piel no melanocíticos (CPNM) se identificaron como RAM en 2013; CPNM no es un término preferido; la frecuencia es determinada combinando las

frecuencias para los términos preferidos del cáncer de células basales y cáncer de células escamosas de la piel.

e Datos de reportes espontáneos (eventos como Angioedema y urticaria han sido observados). Algunos eventos han sido observados también en ensayos clínicos.

Infecciones Graves

De los 4271 pacientes que participaron en los Estudios I a VI, un total de 608 pacientes con artritis reumatoide tenían 65 años de edad o más, incluidos 85 pacientes de 75 o más años. La frecuencia de la infección seria entre los pacientes tratados con Xeljanz® de 65 o más años de edad fue mayor que la de los menores de 65 años. Como existe una mayor incidencia de infecciones en la población de ancianos en general, deberá tenerse precaución cuando se trate a esta población.

Reactivación viral

En los estudios clínicos de Xeljanz®, los pacientes japoneses y coreanos parecen tener una mayor tasa de herpes zoster que aquella observada en otras poblaciones

Experiencia clínica en pacientes con artritis reumatoide, sin tratamiento previo con metotrexato

El estudio VI fue un ensayo clínico controlado en pacientes con AR sin tratamiento previo con Metotrexato. La experiencia sobre la seguridad en estos pacientes fue coherente con los estudios I-V.

Linfocitos

En los estudios clínicos controlados, las disminuciones confirmadas en el recuento de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ ocurrieron en el 0,23% de los pacientes que recibían las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

En la población de seguridad a largo plazo, las disminuciones confirmadas en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ ocurrieron en el 1,3% de los pacientes para las dosis de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas.

Los recuentos de linfocitos confirmados de <500 células/mm³ estuvieron asociados a una mayor incidencia de infecciones tratadas y serias.

Neutrófilos

En los estudios clínicos controlados se confirmó la ocurrencia de disminución del RAN por debajo de 1000 células/mm³ en 0,08% de los pacientes para las dosis de Xeljanz® de 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día combinadas. No existió ninguna disminución confirmada en el RAN por debajo de 500 células/mm³ en ninguno de los grupos de tratamiento. No existió ninguna relación clara entre neutropenia y la aparición de infecciones serias.

En la población de seguridad a largo plazo, el patrón y la incidencia de las disminuciones confirmadas del RAN siguió siendo coherente con la observada en los estudios clínicos controlados.

Pruebas de Enzimas Hepáticas

Se observaron con poca frecuencia aumentos de las enzimas hepáticas de >3 veces el límite superior de normalidad (3 veces LSN). En los pacientes que experimentan elevación de las enzimas hepáticas, la modificación del régimen de tratamiento, como por ejemplo la reducción de la dosis de los DMARDs concomitantes, la interrupción de Xeljanz®, o la reducción de la dosis de Xeljanz®, produjo una disminución o normalización de las enzimas hepáticas.

En la parte controlada del estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 3 meses), se observaron elevaciones de la ALT >3 veces en el LSN se observaron en 1,65%, 0,41%, y 0% de los pacientes que recibían placebo, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, las elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 1,65%, 0,41% y 0% de los pacientes que estaban recibiendo placebo, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En el estudio de monoterapia de Fase 3 (0 a 24 meses) (Estudio VI, vea la Sección 5.1), se observaron aumentos de la ALT >3x LMN en el 7,1%, 3,0% y 3,0% de los pacientes que recibían metotrexato, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En este estudio, se observaron aumentos de la ALT >3x LMN en el 3,3%, 1,6% y 1,5% de los pacientes que recibían metotrexato, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

En la parte controlada de los estudios de fase 3 con DMARDs concomitantes (0 a 3 meses) (Estudios II-V, vea la Sección 5.1), se observaron elevaciones de la ALT >3 veces el LSN en el 0,9%, 1,24% y 1,14% de los pacientes que recibían placebo, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente. En estos estudios, se observaron elevaciones de la AST >3 veces el LSN en el 0,72%,

0,5% y 0,31% pacientes que estaban recibiendo placebo, Xeljanz® 5 mg y 10 mg dos veces al día, respectivamente.

Lípidos

Las elevaciones de los parámetros de los lípidos (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos) fueron evaluadas primero un mes después del inicio del tratamiento con Xeljanz® en los ensayos clínicos controlados doble ciego. Se observaron aumentos en este punto del tiempo y permanecieron estables de ahí en adelante.

Artritis Reumatoide

Los cambios en los parámetros de los lípidos desde el inicio hasta el final del estudio (6 a 24 meses) en los estudios clínicos controlados se resumen a continuación:

En la población de seguridad a largo plazo, las elevaciones en los parámetros de los lípidos permanecieron coherentes con las observadas en los estudios clínicos controlados.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Interacciones que afectan la utilización de Xeljanz® / Xeljanz® XR.

Debido a que tofacitinib se metaboliza con el CYP3A4, es probable la interacción con medicamentos que inhiben o inducen el CYP3A4. La exposición a tofacitinib aumenta cuando se coadministra con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4 (por ejemplo, ketoconazol) o cuando la administración de uno o más medicamentos concomitantes produce tanto inhibición moderada de CYP como inhibición potente de CYP2C19 (por ejemplo, fluconazol).

La exposición a tofacitinib se disminuye cuando se coadministra con inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo rifampicina). Es improbable que los inhibidores de CYP2C19 por si solos o la glucoproteína-P alteren significativamente la farmacocinética de tofacitinib.

La administración concomitante con metotrexato (15 mg a 25 mg de MTX una vez a la semana) no afectó la farmacocinética de tofacitinib. La coadministración de ketoconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A4, con una única dosis de tofacitinib aumentó el ABC y Cmax en un 103% y un 16%, respectivamente. La

coadministración de fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A4 y fuerte inhibidor de CYP2C19, aumentó el ABC y Cmax de tofacitinib en un 79% y un 27%, respectivamente. La coadministración de tacrolimus (Tac), un inhibidor leve de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 21% y disminuyó la Cmax de tofacitinib en un 9%. La coadministración de ciclosporina (CsA), un inhibidor moderado de CYP3A4, aumentó el ABC de tofacitinib en un 73% y disminuyó la Cmax de tofacitinib en 17%. La administración combinada de dosis múltiples de tofacitinib con estos inmunosupresores potentes no se ha estudiado en pacientes con artritis reumatoide. La coadministración de rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A4, disminuyó el ABC y Cmax de tofacitinib en un 84% y un 74%, respectivamente (ver Sección 4.2).

Potencial de Xeljanz® para influir en la farmacocinética de otros medicamentos

Los estudios in vitro indican que tofacitinib no inhibe o induce significativamente la actividad de los principales CYP humanos que metabolizan medicamentos (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, y CYP3A4) a concentraciones que superan 80 veces la Cmax total en el estado estable de una dosis de 5 mg de dos veces al día. Estos resultados in vitro fueron confirmados mediante un estudio humano de interacción de medicamentos que no mostró cambios en la farmacocinética de midazolam, un sustrato altamente sensible de CYP3A4, cuando se coadministraba con tofacitinib.

Los estudios in vitro indican que tofacitinib no inhibe significativamente la actividad de los principales 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas uridina metabolizadoras de fármacos humanos (UGTs), [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7] a concentraciones superiores a 250 veces del estado total estacionario y libre de Cmax de una dosis de 5 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoidea.

Los datos in vitro indican que también es baja la capacidad que posee el tofacitinib para inhibir a transportadores como la glucoproteína P, polipéptido transportador de aniones orgánicos, y los transportadores orgánicos aniónicos y catiónicos en concentraciones terapéuticas.

La coadministración de tofacitinib no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales, levonorgestrel y etinilestradiol, en mujeres voluntarias sanas.

La coadministración de tofacitinib con metotrexato en dosis de 15 mg a 25 mg una vez a la semana disminuyó el ABC y la Cmax de metotrexato en un 10% y un 13%

respectivamente. El grado de disminución en la exposición a metotrexato no justifica modificaciones individualizadas a las dosis de metotrexato.

La coadministración de tofacitinib no tuvo efectos en la farmacocinética de metformina, lo que indica que tofacitinib no interfiere con el transportador catiónico orgánico (OCT2) en voluntarios sanos.

En los pacientes reumáticos, la depuración oral de tofacitinib no varió con el tiempo, lo que indica que tofacitinib no normaliza la actividad de las enzimas CYP en los pacientes con AR. Por lo tanto, no se espera que la coadministración con tofacitinib produzca aumentos clínicamente relevantes en el metabolismo de los sustratos de CYP en los pacientes con AR.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que:

En posología para AR indican 10 mg dos veces al día. Esa dosis se usó en los estudios presentados pero con una mayor toxicidad; por lo tanto, se solicita al interesado justificar dicho esquema de dosificación.

Para la indicación de Artritis Psoriásica, se encuentra en estudio por parte de la Sala y por lo tanto se debe retirar de la información que la contenga.

Explicar la contradicción entre la posología para pacientes con falla renal moderada y la nota de advertencias para esa misma población.

Conservar el texto previo en lo relacionado a la vacunación, dado que utiliza la expresión “respuesta antibiotica” cuando debe decir “respuesta humoral”.

En cuanto a la solicitud de Nueva Formulación, la misma debe ser solicitada al Grupo de Registros Sanitarios.

**3.1.9.4. B-CORT® 50 mcg
B-CORT 200® AEROSOL**

Expediente : 9716 / 19906224
Radicado : 20181109713 / 20181109715
Fecha : 01/06/2018

Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición:

Cada dosis contiene 50mcg de Budesonida

Cada dosis contiene 100mcg de Budesonida

Forma farmacéutica: Aerosol

Indicaciones: Tratamiento profiláctico para evitar recaídas y de mantenimiento del asma bronquial

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes. Primer trimestre del embarazo. Status asmático u otros episodios agudos de asma que requieren tratamiento intensivo con inhaladores.

Precauciones y advertencias: b-cort® no es adecuado para el tratamiento de la disnea aguda o el status asmático. Para esta situación deben emplearse beta simpaticomiméticos de acción corta o medicamentos equivalentes. Si la enfermedad no puede ser controlada con altas dosis de budesonida, la administración breve de corticoides sistémicos puede ser necesaria. El tratamiento inhalado debe ser continuado. Si la exacerbación es causada por una infección bacteriana, se debe emplear un antibiótico adecuado. Debe ser administrado con cuidado especial en pacientes con tuberculosis pulmonar, o infecciones virales o micóticas de las vías respiratorias. En los casos de tuberculosis pulmonar, micosis y otras infecciones del tracto respiratorio, b-cort® sólo debe utilizarse luego que estas condiciones hayan sido adecuadamente tratadas. Para reducir el riesgo de infección por candida en la mucosa oral o laringe, b-cort® debe ser utilizada antes de las comidas y se debe realizar un enjuague bucal o limpieza dental después de cada inhalación. Tratamiento tópico antimicótico para candida puede ser necesario. El tratamiento con b-cort® no debe ser interrumpido. B-cort® debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave e hipertensión arterial. Los glucocorticoides inhalados pueden causar efectos adversos sistémicos, particularmente cuando se usan dosis altas por largos periodos de tiempo. Estas reacciones ocurren menos frecuentemente que con la administración oral de los glucocorticoides. Los efectos sistémicos posibles incluyen supresión adrenal, disminución de la densidad ósea, retardo de crecimiento en niños y adolescentes, cataratas y glaucoma entre otros. Por lo anterior es muy importante que se utilice la menor dosis para mantener el

tratamiento efectivo de la enfermedad. El crecimiento de los niños debe ser monitoreado en intervalos regulares a todos los niños recibiendo glucocorticoides inhalados. En el evento que se manifieste un retraso en el crecimiento, el tratamiento deberá ser revalorado para buscar reducir la dosis del corticoide inhalado a la menor dosis posible que mantenga el control efectivo del asma. La osteoporosis puede ser exacerbada en mujeres que utilicen budesonida en altas dosis o por un periodo prolongado, y que no se encuentren en tratamiento con estrógenos. En el tratamiento de altas dosis, particularmente cuando se exceda la dosis recomendada, se puede producir una reducción clínicamente significativa de la función de la corteza adrenal, con reducción de la producción o aumento insuficiente de la producción endógena de glucocorticoides en caso de requerimiento aumentado (situaciones de estrés). En situaciones de estrés o emergencias (ej. Infecciones severas y trauma, previo a cirugía) se debe considerar administrar glucocorticoides adicionales transitorios para compensar la producción natural reducida de los mismos. En disfunción hepática severa el metabolismo de la budesonida puede estar retrasado, llevando a aumento de los niveles plasmáticos del medicamento. B-cort® puede inducir broncoespasmo paradójico con síntomas como la disnea y roncus ocurriendo inmediatamente después de la inhalación. En este caso se debe emplear un broncodilatador de acción inmediata. El tratamiento con b-cort® debe ser interrumpido inmediatamente y se debe consultar un médico. El uso concomitante de b-cort® con inhibidores de proteasa u otros tratamientos antirretrovirales para el vih no se recomienda a menos que el beneficio potencial sobrepase el riesgo de eventos sistémicos por el uso de corticoesteroides. Condiciones eosinofílicas incluyendo vasculitis consistente con el síndrome de churg- strauss han sido reportados por inhalación oral. El uso de budesonida por deportistas puede generar pruebas positivas por control de dopaje. Notas para pacientes que no hayan sido tratados previamente con glucocorticoides: en los pacientes que no hayan recibido previamente glucocorticoides, o sólo ocasionalmente por periodos cortos de tiempo, el uso apropiado de b-cort® debería mejorar la respiración luego de aproximadamente 10 días. Sin embargo, los cambios inflamatorios y la congestión severa puede bloquear los bronquios a tal punto que la budesonida tópica no sea completamente efectiva. En estos casos el tratamiento debe ser realizado en conjunto con glucocorticoides sistémicos (empezando con 40 - 60 mg de prednisolona, o su equivalente diario). La inhalación debe ser continuada después de la reducción gradual de la administración sistémica de glucocorticoides. Notas para el cambio de glucocorticoides sistémicos a inhalados: los pacientes que reciben glucocorticoides sistémicos deben cambiarse a inhalación con b-cort® cuando los síntomas estén completamente bajo control. En los pacientes que reciben glucocorticoides sistémicos por periodos prolongados, la función adrenal

usualmente está restringida, por lo tanto la administración de glucocorticoides debe ser retirada gradualmente. Primero se debe dar una dosis alta de budesonida, dos veces al día. Después de aproximadamente diez días se puede empezar la disminución del glucocorticoide sistémico (ej. De 2,5mg de prednisolona o su equivalente cada 1 - 2 semanas). Si en los primeros meses después del cambio de glucocorticoides sistémicos a inhalados ocurren situaciones o emergencias particularmente estresantes (ej. Infecciones severas, trauma o cirugía), puede ser necesario reiniciar el tratamiento con glucocorticoide sistémico debido a que la producción endógena de hidrocortisona puede no ser suficiente debido a la insuficiencia adrenal. Esto también aplica a pacientes que han recibido glucocorticoides inhalados por periodos prolongados. Después del cambio a glucocorticoide inhalado, pueden aparecer síntomas que estaban represados por la administración previa de glucocorticoide sistémico. Esto incluye síntomas de rinitis alérgica, dermatitis alérgica y quejas reumáticas. Estos síntomas deben ser tratados con medicamentos adecuados. Al realizar el cambio algunos pacientes pueden sufrir de síntomas de abstinencia aunque su función pulmonar esté estable o incluso haya mejorado. Estos pacientes deben ser advertidos de continuar con la reducción de glucocorticoide sistémico a menos que hayan signos clínicos claros conflictivos como la insuficiencia adrenal.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 3.0 de 08/05/2018
- Información para prescribir versión 3.0 de 08/05/2018

Nueva dosificación:

B-Cort® se debe administrar en forma de aerosol, con válvula medidora.

La dosis de B-Cort® debe ser ajustada individualmente de acuerdo a cada paciente y la severidad de su condición obstructiva.

La dosificación de B-Cort® debe ser individualizada. Al inicio del tratamiento con glucocorticoides inhalados, durante períodos de asma grave y mientras se reduce o suspende el tratamiento con glucocorticoides orales la dosis debe ser:

Adultos: 200-1600mcg diarios, divididos en 2-4 administraciones.

Niños entre 2 y 7 años: 200-400 mcg diarios, divididos 2-4 administraciones.

Niños a partir de 7 años: 200-800 mcg diarios, divididos en 2-4 administraciones.

Una vez la condición obstructiva esté bajo control, se debe buscar la menor dosis posible que mantenga buen control de la enfermedad.

Comportamiento en pacientes No dependientes de corticoides:

A dosis recomendadas B-Cort® manifiesta resultados al cabo de siete días, sin embargo en pacientes con excesiva secreción mucosa es recomendado administrar en conjunto con un esteroide oral durante una o dos semanas, la disminución de esteroide oral se hará de manera gradual durante este tiempo hasta discontinuarse. Las exacerbaciones del asma producidas por infecciones bacterianas deben manejarse con aumento de la dosis de Budesonida más antibiótico, o si es necesario administrando esteroides sistémicos.

Comportamiento en pacientes dependientes de corticoides:

En pacientes estables cortico dependientes con tratamiento corticoide oral, B-Cort® debe ser utilizado en combinación con el corticoide oral por 10 días y luego la dosis del corticoide oral debe ser reducida progresivamente hasta la dosis mínima que mantenga buen control del asma.

Forma de administración

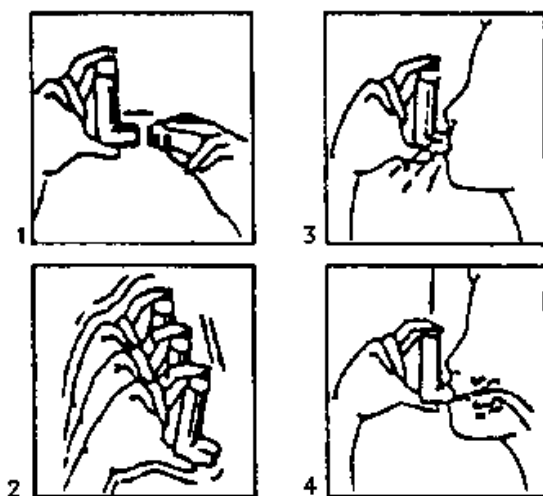
- A. Retire la tapa (fig.1). En caso de que sea un inhalador nuevo o no se haya utilizado durante varios días, agitar el aerosol (fig. 2) y efectuar una pulsación para asegurar el buen funcionamiento del inhalador. En caso de que el inhalador se utilice regularmente pase a las instrucciones siguientes:
- B. Agite el inhalador (fig. 2).
- C. Elimine de sus pulmones la máxima cantidad de aire posible. ↓
- D. Adapte el aerosol a su boca según la posición que se indica en el dibujo (fig. 3).
- E. Haga una inspiración lo más profunda posible.

Debe oprimir, según las flechas del dibujo (fig. 4), el aparato mientras está haciendo esta inspiración.

- F. Retire el aerosol de su boca y procure retener el aire en sus pulmones durante unos segundos.
- G. Debe lavarse periódicamente el pulsador-adaptador oral del aerosol. Para ello, retire el pulsador del aerosol y límpielo con un trapo o bien con un pañuelo de papel.
- H. Guardar con la tapa colocada y para protegerlo del polvo y de la suciedad.
- I. Luego de cada dosificación el paciente deberá lavarse la boca con agua.

Optativamente pueden utilizarse cámaras de inhalación para conseguir un mejor aprovechamiento de la dosis y facilitar la llegada del medicamento a los pulmones. Una vez obtenidos los efectos clínicos deseados, la dosis de mantenimiento debe ser gradualmente reducida hasta la cantidad mínima necesaria para el control de los síntomas.

- En pacientes no dependientes de corticoides orales: un tratamiento con dosis recomendadas normalmente manifiesta los resultados al cabo de 7 días. Sin embargo, en ciertos pacientes con excesiva secreción mucosa bronquial, es recomendable administrar simultáneamente, durante una o dos semanas, un corticosteroide oral cuya dosis se reducirá gradualmente hasta continuar solamente con la terapia a base de Budesonida. Las exacerbaciones asmáticas producidas por infecciones bacterianas deben controlarse con una terapia antibiótica y posiblemente incrementando la dosis de Budesonida, o si es necesario, administrando corticosteroides sistémicos.
- En pacientes dependientes de corticoides orales: el paso de un tratamiento con esteroides orales al tratamiento con Budesonida debe producirse cuando el paciente se encuentra en una fase estable. Durante unos 10 días se administrará una dosis elevada de Budesonida en combinación con el corticoide oral utilizado hasta entonces. Posteriormente, se podrá ir reduciendo la dosis oral de corticoide (ej. 2.5 mg de prednisolona o equivalente, cada mes) hasta el mínimo nivel posible. En muchos casos, puede retirarse por completo el corticoide oral y dejar al paciente bajo el tratamiento exclusivo con Budesonida.”



Nuevas precauciones y advertencias:

B-Cort® no es adecuado para el tratamiento de la disnea aguda o el status asmático. Para esta situación deben emplearse beta simpaticomiméticos de acción corta o medicamentos equivalentes.

Si la enfermedad no puede ser controlada con altas dosis de budesonida, la administración breve de corticoides sistémicos puede ser necesaria. El tratamiento inhalado debe ser continuado. Si la exacerbación es causada por una infección bacteriana, se debe emplear un antibiótico adecuado.

Debe ser administrado con cuidado especial en pacientes con tuberculosis pulmonar, o infecciones virales o micóticas de las vías respiratorias. En los casos de tuberculosis pulmonar, micosis y otras infecciones del tracto respiratorio, B-Cort® sólo debe utilizarse luego que estas condiciones hayan sido adecuadamente tratadas.

Para reducir el riesgo de infección por Candida en la mucosa oral o laringe, B-Cort® debe ser utilizada antes de las comidas y se debe realizar un enjuague bucal o limpieza dental después de cada inhalación. Tratamiento tópico antimicótico para Candida puede ser necesario. El tratamiento con B-Cort® no debe ser interrumpido.

El paso de un tratamiento oral con otros corticosteroides a un tratamiento con Budesonida, debe efectuarse con especial precaución, debido principalmente a la lenta normalización de la función hipotálamo-hipófiso-adrenal, previamente

alterada por la corticoterapia oral. Esta normalización puede tardar algunos meses en alcanzarse. Durante este cambio de medicación, los pacientes pueden recuperar la sintomatología primaria (rinitis, eccema) o experimentar cansancio, cefaleas, dolores musculares o articulares y ocasionalmente náuseas y vómitos. En estos casos deberá procederse a un tratamiento sintomático complementario.

-Cort se debe administrar con precaución a pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave e hipertensión arterial.

Los glucocorticoides inhalados pueden causar efectos adversos sistémicos, particularmente cuando se usan dosis altas por largos periodos de tiempo. Estas reacciones ocurren menos frecuentemente que con la administración oral de los glucocorticoides. Los efectos sistémicos posibles incluyen supresión adrenal, disminución de la densidad ósea, retardo de crecimiento en niños y adolescentes, cataratas y glaucoma entre otros. Por lo anterior es muy importante que se utilice la menor dosis para mantener el tratamiento efectivo de la enfermedad.

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.

El crecimiento de los niños debe ser monitoreado en intervalos regulares a todos los niños recibiendo glucocorticoides inhalados. En el evento que se manifieste un retraso en el crecimiento, el tratamiento deberá ser revalorado para buscar reducir la dosis del corticoide inhalado a la menor dosis posible que mantenga el control efectivo del asma.

La osteoporosis puede ser exacerbada en mujeres que utilicen budesonida en altas dosis o por un periodo prolongado, y que no se encuentren en tratamiento con estrógenos.

En el tratamiento de altas dosis, particularmente cuando se exceda la dosis recomendada, se puede producir una reducción clínicamente significativa de la función de la corteza adrenal, con reducción de la producción o aumento insuficiente de la producción endógena de glucocorticoides en caso de requerimiento aumentado (situaciones de estrés). En situaciones de estrés o emergencias (ej. Infecciones severas y trauma, previo a cirugía) se debe considerar administrar glucocorticoides adicionales transitorios para compensar la producción natural reducida de los mismos.

En disfunción hepática severa el metabolismo de la budesonida puede estar retrasado, llevando a aumento de los niveles plasmáticos del medicamento.

B-Cort® puede inducir broncoespasmo paradójico con síntomas como la disnea y roncus ocurriendo inmediatamente después de la inhalación. En este caso se debe emplear un broncodilatador de acción inmediata. El tratamiento con B-Cort® debe ser interrumpido inmediatamente y se debe consultar un médico.

El uso concomitante de B-Cort® con inhibidores de proteasa u otros tratamientos antirretrovirales para el VIH no se recomienda a menos que el beneficio potencial sobrepase el riesgo de eventos sistémicos por el uso de corticoesteroides.

Condiciones eosinofílicas incluyendo vasculitis consistente con el síndrome de Churg-Strauss han sido reportados por inhalación oral.

El uso de budesonida por deportistas puede generar pruebas positivas por control de dopaje.

Otros puntos:

Notas para pacientes que no hayan sido tratados previamente con glucocorticoides

En los pacientes que no hayan recibido previamente glucocorticoides, o sólo ocasionalmente por periodos cortos de tiempo, el uso apropiado de B-Cort® debería mejorar la respiración luego de aproximadamente 10 días. Sin embargo, los cambios inflamatorios y la congestión severa puede bloquear los bronquios a tal punto que la budesonida tópica no sea completamente efectiva. En estos casos el tratamiento debe ser realizado en conjunto con glucocorticoides sistémicos (empezando con 40 – 60 mg de prednisolona, o su equivalente diario). La inhalación debe ser continuada después de la reducción gradual de la administración sistémica de glucocorticoides.

Notas para el cambio de glucocorticoides sistémicos a inhalados

Los pacientes que reciben glucocorticoides sistémicos deben cambiarse a inhalación con B-Cort® cuando los síntomas estén completamente bajo control. En los pacientes que reciben glucocorticoides sistémicos por periodos prolongados, la función adrenal usualmente está restringida, por lo tanto la administración de glucocorticoides debe ser retirada gradualmente. Primero se debe dar una dosis alta de budesonida, dos veces al día. Después de aproximadamente diez días

se puede empezar la disminución del glucocorticoide sistemático (ej. De 2.5mg de prednisolona o su equivalente cada 1 – 2 semanas).

Si en los primeros meses después del cambio de glucocorticoides sistémicos a inhalados ocurren situaciones o emergencias particularmente estresantes (ej. Infecciones severas, trauma o cirugía), puede ser necesario reiniciar el tratamiento con glucocorticoide sistémico debido a que la producción endógena de hidrocortisona puede no ser suficiente debido a la insuficiencia adrenal. Esto también aplica a pacientes que han recibido glucocorticoides inhalados por periodos prolongados.

Después del cambio a glucocorticoide inhalado, pueden aparecer síntomas que estaban represados por la administración previa de glucocorticoide sistémico. Esto incluye síntomas de rinitis alérgica, dermatitis alérgica y quejas reumáticas. Estos síntomas deben ser tratados con medicamentos adecuados.

Al realizar el cambio algunos pacientes pueden sufrir de síntomas de abstinencia aunque su función pulmonar esté estable o incluso haya mejorado. Estos pacientes deben ser advertidos de continuar con la reducción de glucocorticoide sistémico a menos que hayan signos clínicos claros conflictivos como la insuficiencia adrenal.

Los pacientes que han sido tratados con esteroides sistémicos durante largos períodos de tiempo o altas dosis pueden tener supresión cortico-suprarrenal. Deberá vigilarse regularmente la función cortico-suprarrenal de estos pacientes y reducir cuidadosamente la dosis de esteroides sistémicos de manera gradual.

Estos preparados no están indicados para el tratamiento de la crisis aguda asmática.

El tratamiento con Budesonida no debe suspenderse repentinamente.

Alteraciones visuales:

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticoesteroides. 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 corticoesteroides sistémicos y tópicos.

Advertencia:

Este medicamento contiene 1.0% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 0.5 mg/dosis.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos.

La budesonida puede intensificar la eficacia de los B2 simpaticomiméticos inhalados.

El metabolismo de la budesonida es inhibido por los inhibidores sistémicos de la citocromo P450-3A4 (ketoconazol, itraconazol, clotromazol, ritonavir, ciclosporinas, etinilestradiol y troleandomicina), lo que puede aumentar la concentración sistémica de budesonida. Esto tiene poca significancia clínica en el tratamiento a corto plazo (1-2 semanas), pero se debe prestar atención en el tratamiento a largo plazo.

Otra interacción descrita es la posible influencia de la cimetidina sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de la Budesonida tras la administración concomitante oral e intravenosa, así sea de escasa importancia clínica.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión 3.0 de 08/05/2018**
- **Información para prescribir versión 3.0 de 08/05/2018**

Nueva dosificación:

B-Cort® se debe administrar en forma de aerosol, con válvula medidora.

La dosis de B-Cort® debe ser ajustada individualmente de acuerdo a cada paciente y la severidad de su condición obstructiva.

La dosificación de B-Cort® debe ser individualizada. Al inicio del tratamiento con glucocorticoides inhalados, durante períodos de asma grave y mientras se reduce o suspende el tratamiento con glucocorticoides orales la dosis debe ser:

Adultos: 200-1600mcg diarios, divididos en 2-4 administraciones.

Niños entre 2 y 7 años: 200-400 mcg diarios, divididos 2-4 administraciones.

Niños a partir de 7 años: 200-800 mcg diarios, divididos en 2-4 administraciones.

Una vez la condición obstructiva esté bajo control, se debe buscar la menor dosis posible que mantenga buen control de la enfermedad.

Comportamiento en pacientes No dependientes de corticoides:

A dosis recomendadas B-Cort® manifiesta resultados al cabo de siete días, sin embargo en pacientes con excesiva secreción mucosa es recomendado administrar en conjunto con un esteroide oral durante una o dos semanas, la disminución de esteroide oral se hará de manera gradual durante este tiempo hasta descontinuarse. Las exacerbaciones del asma producidas por infecciones bacterianas deben manejarse con aumento de la dosis de Budesonida más antibiótico, o si es necesario administrando esteroides sistémicos.

Comportamiento en pacientes dependientes de corticoides:

En pacientes estables cortico dependientes con tratamiento corticoide oral, B-Cort® debe ser utilizado en combinación con el corticoide oral por 10 días y luego la dosis del corticoide oral debe ser reducida progresivamente hasta la dosis mínima que mantenga buen control del asma.

Forma de administración

Retire la tapa (fig.1). En caso de que sea un inhalador nuevo o no se haya utilizado durante varios días, agitar el aerosol (fig. 2) y efectuar una pulsación para asegurar el buen funcionamiento del inhalador. En caso de que el inhalador se utilice regularmente pase a las instrucciones siguientes:

Agite el inhalador (fig. 2).

J. Elimine de sus pulmones la máxima cantidad de aire posible.

Adapte el aerosol a su boca según la posición que se indica en el dibujo (fig. 3).

Haga una inspiración lo más profunda posible.

Debe oprimir, según las flechas del dibujo (fig. 4), el aparato mientras está haciendo esta inspiración.

Retire el aerosol de su boca y procure retener el aire en sus pulmones durante unos segundos.

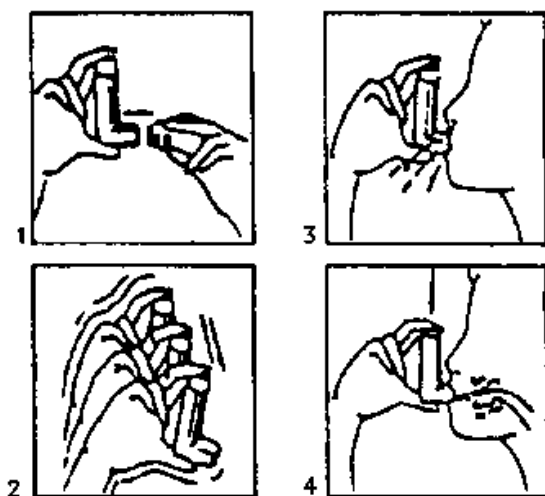
Debe lavarse periódicamente el pulsador-adaptador oral del aerosol. Para ello, retire el pulsador del aerosol y límpielo con un trapo o bien con un pañuelo de papel.

Guardar con la tapa colocada y para protegerlo del polvo y de la suciedad.

Luego de cada dosificación el paciente deberá lavarse la boca con agua.

Optativamente pueden utilizarse cámaras de inhalación para conseguir un mejor aprovechamiento de la dosis y facilitar la llegada del medicamento a los pulmones. Una vez obtenidos los efectos clínicos deseados, la dosis de mantenimiento debe ser gradualmente reducida hasta la cantidad mínima necesaria para el control de los síntomas.

- En pacientes no dependientes de corticoides orales: un tratamiento con dosis recomendadas normalmente manifiesta los resultados al cabo de 7 días. Sin embargo, en ciertos pacientes con excesiva secreción mucosa bronquial, es recomendable administrar simultáneamente, durante una o dos semanas, un corticosteroide oral cuya dosis se reducirá gradualmente hasta continuar solamente con la terapia a base de Budesonida. Las exacerbaciones asmáticas producidas por infecciones bacterianas deben controlarse con una terapia antibiótica y posiblemente incrementando la dosis de Budesonida, o si es necesario, administrando corticosteroides sistémicos.
- En pacientes dependientes de corticoides orales: el paso de un tratamiento con esteroides orales al tratamiento con Budesonida debe producirse cuando el paciente se encuentra en una fase estable. Durante unos 10 días se administrará una dosis elevada de Budesonida en combinación con el corticoide oral utilizado hasta entonces. Posteriormente, se podrá ir reduciendo la dosis oral de corticoide (ej. 2.5 mg de prednisolona o equivalente, cada mes) hasta el mínimo nivel posible. En muchos casos, puede retirarse por completo el corticoide oral y dejar al paciente bajo el tratamiento exclusivo con Budesonida.”



Nuevas precauciones y advertencias:

B-Cort® no es adecuado para el tratamiento de la disnea aguda o el status asmático. Para esta situación deben emplearse beta simpaticomiméticos de acción corta o medicamentos equivalentes.

Si la enfermedad no puede ser controlada con altas dosis de budesonida, la administración breve de corticoides sistémicos puede ser necesaria. El tratamiento inhalado debe ser continuado. Si la exacerbación es causada por una infección bacteriana, se debe emplear un antibiótico adecuado.

Debe ser administrado con cuidado especial en pacientes con tuberculosis pulmonar, o infecciones virales o micóticas de las vías respiratorias. En los casos de tuberculosis pulmonar, micosis y otras infecciones del tracto respiratorio, B-Cort® sólo debe utilizarse luego que estas condiciones hayan sido adecuadamente tratadas.

Para reducir el riesgo de infección por Candida en la mucosa oral o laringe, B-Cort® debe ser utilizada antes de las comidas y se debe realizar un enjuague bucal o limpieza dental después de cada inhalación. Tratamiento tópico antimicótico para Candida puede ser necesario. El tratamiento con B-Cort® no debe ser interrumpido.

El paso de un tratamiento oral con otros corticosteroides a un tratamiento con Budesonida, debe efectuarse con especial precaución, debido principalmente a la lenta normalización de la función hipotálamo-hipofiso-

adrenal, previamente alterada por la corticoterapia oral. Esta normalización puede tardar algunos meses en alcanzarse. Durante este cambio de medicación, los pacientes pueden recuperar la sintomatología primaria (rinitis, eccema) o experimentar cansancio, cefaleas, dolores musculares o articulares y ocasionalmente náuseas y vómitos. En estos casos deberá procederse a un tratamiento sintomático complementario.

-Cort se debe administrar con precaución a pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave e hipertensión arterial.

Los glucocorticoides inhalados pueden causar efectos adversos sistémicos, particularmente cuando se usan dosis altas por largos periodos de tiempo. Estas reacciones ocurren menos frecuentemente que con la administración oral de los glucocorticoides. Los efectos sistémicos posibles incluyen supresión adrenal, disminución de la densidad ósea, retardo de crecimiento en niños y adolescentes, cataratas y glaucoma entre otros. Por lo anterior es muy importante que se utilice la menor dosis para mantener el tratamiento efectivo de la enfermedad.

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.

El crecimiento de los niños debe ser monitoreado en intervalos regulares a todos los niños recibiendo glucocorticoides inhalados. En el evento que se manifieste un retraso en el crecimiento, el tratamiento deberá ser revalorado para buscar reducir la dosis del corticoide inhalado a la menor dosis posible que mantenga el control efectivo del asma.

La osteoporosis puede ser exacerbada en mujeres que utilicen budesonida en altas dosis o por un periodo prolongado, y que no se encuentren en tratamiento con estrógenos.

En el tratamiento de altas dosis, particularmente cuando se exceda la dosis recomendada, se puede producir una reducción clínicamente significativa de la función de la corteza adrenal, con reducción de la producción o aumento insuficiente de la producción endógena de glucocorticoides en caso de requerimiento aumentado (situaciones de

estrés). En situaciones de estrés o emergencias (ej. Infecciones severas y trauma, previo a cirugía) se debe considerar administrar glucocorticoides adicionales transitorios para compensar la producción natural reducida de los mismos.

En disfunción hepática severa el metabolismo de la budesonida puede estar retrasado, llevando a aumento de los niveles plasmáticos del medicamento.

B-Cort® puede inducir broncoespasmo paradójico con síntomas como la disnea y roncus ocurriendo inmediatamente después de la inhalación. En este caso se debe emplear un broncodilatador de acción inmediata. El tratamiento con B-Cort® debe ser interrumpido inmediatamente y se debe consultar un médico.

El uso concomitante de B-Cort® con inhibidores de proteasa u otros tratamientos antirretrovirales para el VIH no se recomienda a menos que el beneficio potencial sobrepase el riesgo de eventos sistémicos por el uso de corticoesteroides.

Condiciones eosinofílicas incluyendo vasculitis consistente con el síndrome de Churg-Strauss han sido reportados por inhalación oral.

El uso de budesonida por deportistas puede generar pruebas positivas por control de dopaje.

Otros puntos:

Notas para pacientes que no hayan sido tratados previamente con glucocorticoides

En los pacientes que no hayan recibido previamente glucocorticoides, o sólo ocasionalmente por periodos cortos de tiempo, el uso apropiado de B-Cort® debería mejorar la respiración luego de aproximadamente 10 días. Sin embargo, los cambios inflamatorios y la congestión severa puede bloquear los bronquios a tal punto que la budesonida tópica no sea completamente efectiva. En estos casos el tratamiento debe ser realizado en conjunto con glucocorticoides sistémicos (empezando con 40 – 60 mg de prednisolona, o su equivalente diario). La inhalación debe ser continuada después de la reducción gradual de la administración sistémica de glucocorticoides.

Notas para el cambio de glucocorticoides sistémicos a inhalados

Los pacientes que reciben glucocorticoides sistémicos deben cambiarse a inhalación con B-Cort® cuando los síntomas estén completamente bajo control. En los pacientes que reciben glucocorticoides sistémicos por periodos prolongados, la función adrenal usualmente está restringida, por lo tanto la administración de glucocorticoides debe ser retirada gradualmente. Primero se debe dar una dosis alta de budesonida, dos veces al día. Después de aproximadamente diez días se puede empezar la disminución del glucocorticoide sistemático (ej. De 2.5mg de prednisolona o su equivalente cada 1 – 2 semanas).

Si en los primeros meses después del cambio de glucocorticoides sistémicos a inhalados ocurren situaciones o emergencias particularmente estresantes (ej. Infecciones severas, trauma o cirugía), puede ser necesario reiniciar el tratamiento con glucocorticoide sistémico debido a que la producción endógena de hidrocortisona puede no ser suficiente debido a la insuficiencia adrenal. Esto también aplica a pacientes que han recibido glucocorticoides inhalados por periodos prolongados.

Después del cambio a glucocorticoide inhalado, pueden aparecer síntomas que estaban represados por la administración previa de glucocorticoide sistémico. Esto incluye síntomas de rinitis alérgica, dermatitis alérgica y quejas reumáticas. Estos síntomas deben ser tratados con medicamentos adecuados.

Al realizar el cambio algunos pacientes pueden sufrir de síntomas de abstinencia aunque su función pulmonar esté estable o incluso haya mejorado. Estos pacientes deben ser advertidos de continuar con la reducción de glucocorticoide sistémico a menos que hayan signos clínicos claros conflictivos como la insuficiencia adrenal.

Los pacientes que han sido tratados con esteroides sistémicos durante largos períodos de tiempo o altas dosis pueden tener supresión cortico-suprarrenal. Deberá vigilarse regularmente la función cortico-suprarrenal de estos pacientes y reducir cuidadosamente la dosis de esteroides sistémicos de manera gradual.

Estos preparados no están indicados para el tratamiento de la crisis aguda asmática.

El tratamiento con Budesonida no debe suspenderse repentinamente.

Alteraciones visuales:

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticoesteroides. 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 corticoesteroides sistémicos y tópicos.

Advertencia:

Este medicamento contiene 1.0% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 0.5 mg/dosis.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos.

La budesonida puede intensificar la eficacia de los B2 simpaticomiméticos inhalados.

El metabolismo de la budesonida es inhibido por los inhibidores sistémicos de la citocromo P450-3A4 (ketoconazol, itraconazol, clotromazol, ritonavir, ciclosporinas, etinilestradiol y troleandomicina), lo que puede aumentar la concentración sistémica de budesonida. Esto tiene poca significancia clínica en el tratamiento a corto plazo (1-2 semanas), pero se debe prestar atención en el tratamiento a largo plazo.

Otra interacción descrita es la posible influencia de la cimetidina sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de la Budesonida tras la administración concomitante oral e intravenosa, así sea de escasa importancia clínica.

3.1.9.5. ACULAR LS

Expediente : 19954740
Radicado : 20181113229
Fecha : 07/06/2018
Interesado : Allergan de Colombia S.A

Composición: Cada mL contiene 4mg de Ketorolaco de Trometamina

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones: Agente analgésico y antiinflamatorio en postoperatorio ocular, cataratas, implantación de lentes oculares, pterigio.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto versión CCDS v4.0

Nueva dosificación:

La dosis recomendada de Acular LS® solución oftálmica es una gota (0.2 mg) cuatro veces al día, hasta durante 4 días en el ojo operado.

Nuevas precauciones y advertencias:

Los NSAIDs tópicos deben ser usados con precaución en pacientes con cirugías oculares complicadas, denervación de corneal, defectos epiteliales de córnea, diabetes mellitus, enfermedades de superficie ocular (p.e., síndrome de ojo seco), artritis reumatoide o cirugía ocular repetida dentro de un periodo corto de tiempo, pueden estar en mayor riesgo de eventos adversos corneales que pueden llegar a ser potencialmente peligrosos para la vista.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

Ningún efecto es esperado con el uso de las formulaciones oftálmicas, aunque los pacientes deben ser advertidos sobre la posibilidad de experimentar visión borrosa cuando utiliza Acular LS®. El paciente debe esperar hasta que su visión se aclare antes de conducir o usar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia Post-marketing

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post comercialización, debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia y establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Se han observado las siguientes reacciones adversas después del uso de Acular® LS: queratitis ulcerativa, hinchazón ocular, dolor ocular, edema del párpado e hiperemia ocular.

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

Nueva dosificación:

La dosis recomendada de Acular LS® solución oftálmica es una gota (0.2 mg) cuatro veces al día, hasta durante 4 días en el ojo operado.

Nuevas precauciones y advertencias:

Los NSAIDs tópicos deben ser usados con precaución en pacientes con cirugías oculares complicadas, denervación de corneal, defectos epiteliales de córnea, diabetes mellitus, enfermedades de superficie ocular (p.e., síndrome de ojo seco), artritis reumatoide o cirugía ocular repetida dentro de un periodo corto de tiempo, pueden estar en mayor riesgo de eventos adversos corneales que pueden llegar a ser potencialmente peligrosos para la vista.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

Ningún efecto es esperado con el uso de las formulaciones oftálmicas, aunque los pacientes deben ser advertidos sobre la posibilidad de experimentar visión borrosa cuando utiliza Acular LS®. El paciente debe esperar hasta que su visión se aclare antes de conducir o usar maquinaria.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia Post-marketing

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso post comercialización, debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia y establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Se han observado las siguientes reacciones adversas después del uso de Acular® LS: queratitis ulcerativa, hinchazón ocular, dolor ocular, edema del párpado e hiperemia ocular, erosión corneal, perforación de la cornea, ruptura y adelgazamiento epitelial.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto al presente concepto.

3.1.9.6. ZOMETA 4mg/100mL SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN / PERFUSIÓN

Expediente : 20039762
Radicado : 20181114845
Fecha : 08/05/2018
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: cada vial contiene 4mg de Ácido Zoledrónico

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento de la hipercalcemia por enfermedad maligna (HEM), definida por una concentración sérica de calcio corregida en función de la albúmina (CCA) > 12,0 mg/dl (3,0 mmol/l).
- Prevención de complicaciones óseas (fracturas patológicas, compresión medular, irradiación o cirugía ósea o hipercalcemia inducida por tumor) en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al ácido zoledrónico, a otros bisfosfonatos o a cualquiera de los excipientes de la formulación de zometa.
- embarazo y lactancia.

Advertencias y precauciones

Generales

Antes de administrar zometa hay que verificar que todos los pacientes, incluso los pacientes que padecen una disfunción renal leve o moderada, estén suficientemente hidratados.

Debe evitarse la hidratación excesiva en los pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca.

Después de iniciar el tratamiento con zometa deben vigilarse atentamente la creatinina sérica y los parámetros metabólicos convencionales relacionados con la hipercalcemia, como las concentraciones séricas de calcio corregidas en función

de la albúmina y las concentraciones séricas de fosfato y de magnesio. En caso de hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia puede que sea necesario administrar suplementos durante un período breve. Los pacientes con hipercalcemia no tratada presentan generalmente un cierto grado de disfunción renal, por lo que puede ser necesario vigilar estrechamente la función renal.

Zometa contiene el mismo principio activo que aclasta® (ácido zoledrónico). Los pacientes tratados con zometa no deben recibir aclasta al mismo tiempo. Zometa tampoco debe administrarse con otros bisfosfonatos, pues no se conocen los efectos de la administración conjunta de tales fármacos.

Ha habido casos de broncoconstricción en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico tratados con bisfosfonatos, pero dichos casos no se han observado en los ensayos clínicos con zometa.

Disfunción renal

Los pacientes adultos con hem y signos de disfunción renal deben ser objeto de una evaluación adecuada para determinar si los posibles beneficios del tratamiento con zometa justifican los riesgos.

Antes de tomar la decisión de tratar a los pacientes con metástasis óseas para prevenir las complicaciones óseas se ha de tener presente que los efectos del tratamiento tardan entre 2 y 3 meses en manifestarse.

Los bisfosfonatos se han asociado a casos de deterioro de la función renal. Entre los factores que pueden aumentar el riesgo de deterioro de la función renal figuran la deshidratación, la disfunción renal preexistente, los múltiples ciclos de tratamiento con zometa u otros bisfosfonatos, el uso de fármacos nefrotóxicos y los tiempos de infusión inferiores a los recomendados. Aunque el riesgo disminuye cuando se tarda al menos 15 minutos en infundir la dosis de 4 mg de zometa, esto no excluye un posible deterioro de la función renal. Se han notificado casos de deterioro de la función renal y de progresión a insuficiencia renal y diálisis tras la administración de la dosis inicial o de una sola dosis de zometa. También se han observado aumentos de la creatinina sérica en algunos pacientes tras la administración crónica de zometa en las dosis recomendadas para la prevención de las complicaciones óseas, aunque son menos frecuentes.

Antes de cada administración de zometa, debe determinarse la concentración sérica de creatinina. En caso de disfunción renal leve o moderada al comienzo del tratamiento con zometa, se recomienda el empleo de dosis más bajas en todos los pacientes adultos, salvo si padecen hem. En los pacientes que presenten signos

de deterioro de la función renal durante el tratamiento no se reanuda la administración de zometa hasta que las concentraciones de creatinina regresen a un valor que no difiera del inicial en más de un 10%.

No se recomienda el uso de zometa en los pacientes con disfunción renal grave, pues se dispone de escasos datos farmacocinéticos y de toxicidad clínica en esta población y cabe la posibilidad de que se deteriore la función renal en los pacientes que reciben bisfosfonatos, como zometa. En los ensayos clínicos, la disfunción renal grave se definió como una cifra inicial de creatinina sérica $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ o $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ en los pacientes con hem, y $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ o $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ en el resto de los pacientes, respectivamente. En los estudios farmacocinéticos, la disfunción renal grave se definió como una depuración inicial de creatinina $< 30 \text{ ml/min}$.

Disfunción hepática

Se dispone de pocos datos clínicos de pacientes con disfunción hepática grave, de modo que no pueden hacerse recomendaciones específicas en esta población de pacientes.

Osteonecrosis

Osteonecrosis de la mandíbula

Se han notificado casos de osteonecrosis de la mandíbula, sobre todo en pacientes adultos con cáncer tratados con bisfosfonatos, como zometa. Muchos de esos pacientes recibían asimismo quimioterapia y corticoesteroides. Muchos presentaban signos de infección local, incluso osteomielitis.

La experiencia adquirida desde la comercialización del medicamento y la literatura específica sugieren una mayor frecuencia de osteonecrosis de la mandíbula en ciertos tipos tumorales (cáncer de mama avanzado y mieloma múltiple) y situaciones odontológicas (extracción dental, enfermedad periodontal, traumatismos locales, como los producidos por prótesis dentales mal ajustadas).

Los pacientes deben mantener una buena higiene bucodental y, antes del tratamiento con bisfosfonatos, deben ser objeto de una exploración dental acompañada de odontología preventiva.

Mientras estén en tratamiento con bisfosfonatos, los pacientes deben evitar en lo posible las intervenciones odontológicas cruentas. Si el paciente desarrolla osteonecrosis de la mandíbula durante el tratamiento con bisfosfonatos, la intervención odontológica puede agravarla. No hay datos que indiquen si la retirada del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de la

mandíbula en los pacientes que necesitan procedimientos odontológicos. El criterio clínico del médico responsable deberá orientar el plan terapéutico de cada paciente en función de un balance de los beneficios y los riesgos individuales.

Osteonecrosis en otras localizaciones anatómicas

Se han notificado casos de osteonecrosis en otras localizaciones anatómicas, por ejemplo la cadera, el fémur y el conducto auditivo externo, sobre todo en pacientes adultos con cáncer tratados con bisfosfonatos, como zometa.

Fracturas atípicas del fémur

Se han notificado fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur durante la administración de bisfosfonatos, sobre todo en los pacientes que recibían un tratamiento prolongado contra la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden afectar cualquier parte del fémur, desde justo por debajo del trocánter menor hasta justo por arriba del ensanchamiento supracondíleo. Tales fracturas aparecen después de un traumatismo menor o incluso de manera espontánea, y algunos pacientes sienten dolor en el muslo o la ingle (a menudo asociado a signos radiológicos de fracturas por sobrecarga) varias semanas o meses antes de presentar una fractura femoral completa. Dado que estas fracturas suelen ser bilaterales, debe examinarse el fémur contralateral de los pacientes tratados con zometa que han sufrido una fractura de la diáfisis femoral. Se han descrito casos de consolidación deficiente de tales fracturas. Cuando se sospeche de una fractura atípica del fémur, deberá contemplarse la posibilidad de retirar el tratamiento con zometa hasta que se efectúe la evaluación del paciente tomando en consideración los beneficios y los riesgos individuales. Aunque se han recibido comunicaciones de fracturas atípicas del fémur en pacientes tratados con zometa, no se ha confirmado su relación de causalidad con zometa.

Durante el tratamiento con zometa se debe aconsejar a los pacientes que comuniquen cualquier dolor en el muslo, la cadera o la ingle al médico, y en cualquier paciente que presente dichos síntomas se debe evaluar la presencia de una fractura parcial del fémur.

Dolor osteomuscular

Se han señalado casos de dolor óseo, articular o muscular intenso, a veces incapacitante, en pacientes tratados con bisfosfonatos, como zometa, después de la comercialización de tales medicamentos. El tiempo transcurrido hasta la aparición de los síntomas oscilaba entre un día y varios meses después del inicio del tratamiento. En la mayoría de los pacientes los síntomas se aliviaron tras la

retirada del tratamiento. Algunos experimentaron una recidiva de los síntomas cuando volvieron a recibir el mismo u otro bisfosfonato.

Hipocalcemia

Se han registrado casos de hipocalcemia en pacientes tratados con zometa. También se han descrito arritmias cardíacas y eventos adversos de tipo neurológico (convulsiones, tetania e insensibilidad) secundarios a una hipocalcemia severa. En ciertos casos, la hipocalcemia puede llegar a ser mortal. Se aconseja cautela cuando zometa se administre con otros hipocalcemiantes, pues éstos pueden ejercer un efecto sinérgico y producir una hipocalcemia severa. Es necesario determinar el calcio sérico y corregir la hipocalcemia antes de comenzar el tratamiento con zometa. Los pacientes deben recibir suplementos suficientes de calcio y vitamina d.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Modificación de interacciones
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181114845

Nueva dosificación:

Posología Y Administración

El polvo de 4 mg de Zometa debe disolverse dentro del vial utilizando los 5 ml de agua para preparaciones inyectables suministrados en la ampolla adjunta. La solución reconstituida debe diluirse con 100 ml de una solución de cloruro de sodio al 0,9% m/v o de glucosa al 5% m/v antes de la infusión. La solución final de Zometa para infusión debe administrarse como infusión intravenosa durante por lo menos 15 minutos.

El concentrado de 4 mg/5 ml de Zometa debe diluirse con 100 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% m/v o de glucosa al 5% m/v antes de la infusión. La solución final de Zometa para infusión debe administrarse como infusión intravenosa durante por lo menos 15 minutos.

La solución de infusión de 4 mg/100 ml de Zometa es una formulación «lista para usar» y no debe diluirse ni mezclarse con otras soluciones de infusión, salvo en

los pacientes con disfunción renal. Debe administrarse como solución intravenosa única mediante una guía de infusión separada durante por lo menos 15 minutos.

Posología

Prevención de complicaciones óseas en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso

La dosis recomendada de Zometa en los pacientes adultos y ancianos es una infusión de 4 mg administrada cada 3 o 4 semanas.

Las pacientes también deben recibir diariamente un suplemento oral de 500 mg de calcio y de 400 UI de vitamina D.

Tratamiento de la hipercalcemia por enfermedad maligna (HEM)

La dosis recomendada de Zometa en los pacientes adultos y ancianos es una infusión única de 4 mg. Se ha de mantener al paciente bien hidratado antes y después de la administración de Zometa.

Tratamiento de pacientes con disfunción renal

Pacientes con hipercalcemia por enfermedad maligna (HEM)

En los pacientes adultos con hipercalcemia por enfermedad maligna (HEM) que, además, padecen una disfunción renal grave, el tratamiento con Zometa sólo se tomará en consideración después de sopesar los riesgos y los beneficios de su administración. No se han incluido pacientes con creatinina sérica $> 400 \mu\text{mol/l}$ o $> 4,5 \text{ mg/dl}$ en los estudios clínicos. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con HEM y creatinina sérica inferior a $400 \mu\text{mol/l}$ o $< 4,5 \text{ mg/dl}$.

Otros pacientes

A la hora de iniciar un tratamiento con Zometa, se debe determinar la concentración sérica de creatinina y su depuración (CLcr). La CLcr se calcula a partir de la concentración sérica de creatinina utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault. No se recomienda la administración de Zometa a pacientes que, antes de iniciar el tratamiento, padezcan una disfunción renal grave, definida en esta población por una CLcr $< 30 \text{ ml/min}$. No se admitieron pacientes con cifras de creatinina sérica $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ o $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ en los ensayos clínicos con Zometa.

En todos los pacientes, salvo los pacientes con HEM que presentan una disfunción renal leve o moderada antes del inicio del tratamiento, definida en esta población por una CLcr de 30 a 60 ml/min, se recomiendan las dosis de Zometa:

Tabla 1

Depuración de creatinina al inicio (ml/min)	Dosis recomendada de Zometa
>60	4,0 mg
50 - 60	3,5 mg*
40 - 49	3,3 mg*
30 - 39	3,0 mg*

*Las dosis se han calculado suponiendo un AUC ideal de 0,66 (mg•h/l) (CLcr = 75 ml/min). Cabe esperar que en los pacientes con disfunción renal las dosis reducidas permitan alcanzar el mismo AUC que se observa en los pacientes con depuración de creatinina de 75 ml/min.

Una vez iniciado el tratamiento, se determinará la concentración sérica de creatinina antes de administrar cada dosis de Zometa y se suspenderá el tratamiento en caso de deterioro de la función renal. En los ensayos clínicos, el deterioro de la función renal se definió de la siguiente manera:

- En los pacientes con cifras normales de creatinina sérica al inicio (<1,4 mg/dl), un aumento $\geq 0,5$ mg/dl.
- En los pacientes con cifras anómalas de creatinina sérica al inicio (>1,4 mg/dl), un aumento $\geq 1,0$ mg/dl.

En los estudios clínicos, el tratamiento con Zometa sólo se reanudó cuando la concentración de creatinina volvió a situarse dentro del 10% del valor inicial. Zometa debe volver a administrarse en la misma dosis que se administraba antes de la interrupción del tratamiento.

Modo de administración

Zometa sólo debe ser administrado por un profesional sanitario experimentado en la administración de bisfosfonatos intravenosos.

Zometa no debe mezclarse con soluciones de infusión que contengan calcio u otros cationes divalentes, como la solución de lactato de Ringer (solución de lactato sódico compuesta), y debe administrarse como una solución intravenosa única mediante una guía de infusión separada de otros medicamentos durante por lo menos 15 minutos.

Se debe mantener a los pacientes en un estado de suficiente hidratación antes y después de la administración de Zometa.

Preparación de dosis reducidas de Zometa

En los pacientes con disfunción renal leve o moderada, definida por una CLcr de 30 a 60 ml/min, se recomienda administrar dosis reducidas de Zometa, salvo en los pacientes con HEM.

Para preparar las dosis reducidas de Zometa (a partir del polvo de 4 mg o del concentrado de 4 mg/5 ml), extraiga el volumen adecuado de solución reconstituida (de 4 mg/5 ml) o de concentrado, según la dosis que se necesite:

- 4,4 ml para una dosis de 3,5 mg
- 4,1 ml para una dosis de 3,3 mg
- 3,8 ml para una dosis de 3,0 mg

Para más información sobre la reconstitución y dilución de Zometa. La cantidad extraída de solución reconstituida o de concentrado debe diluirse en 100 ml de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/v o de glucosa al 5% m/v. La dosis debe administrarse como una infusión intravenosa única durante por lo menos 15 minutos.

Para preparar las dosis reducidas de Zometa en solución de infusión de 4 mg/100 ml, retire el volumen correspondiente de solución de Zometa que se indica a continuación y sustitúyalo por un volumen equivalente de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/v o de glucosa al 5% m/v.

Tabla 2

Depuración de creatinina al inicio (ml/min)	Retire el volumen siguiente de solución de Zometa (ml)	Sustitúyalo por un volumen equivalente de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/v o de glucosa al 5% m/v (ml)	Dosis ajustada de Zometa (mg/100 ml)
50 - 60	12,0	12,0	3,5
40 - 49	18,0	18,0	3,3
30 - 39	25,0	25,0	3,0

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones

Generales

Antes de administrar Zometa hay que verificar que todos los pacientes, incluso los pacientes que padecen una disfunción renal leve o moderada, estén suficientemente hidratados.

Debe evitarse la hidratación excesiva en los pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca.

Después de iniciar el tratamiento con Zometa deben vigilarse atentamente la creatinina sérica y los parámetros metabólicos convencionales relacionados con la hipercalcemia, como las concentraciones séricas de calcio corregidas en función de la albúmina y las concentraciones séricas de fosfato y de magnesio. En caso de hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia puede que sea necesario administrar suplementos durante un período breve. Los pacientes con hipercalcemia no tratada presentan generalmente un cierto grado de disfunción renal, por lo que puede ser necesario vigilar estrechamente la función renal.

Zometa contiene el mismo principio activo que Aclasta® (ácido zoledrónico). Los pacientes tratados con Zometa no deben recibir Aclasta al mismo tiempo. Zometa tampoco debe administrarse con otros bisfosfonatos, pues no se conocen los efectos de la administración conjunta de tales fármacos.

Ha habido casos de broncoconstricción en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico tratados con bisfosfonatos, pero dichos casos no se han observado en los ensayos clínicos con Zometa.

Disfunción renal

Los pacientes adultos con HEM y signos de disfunción renal deben ser objeto de una evaluación adecuada para determinar si los posibles beneficios del tratamiento con Zometa justifican los riesgos.

Antes de tomar la decisión de tratar a los pacientes con metástasis óseas para prevenir las complicaciones óseas se ha de tener presente que los efectos del tratamiento tardan entre 2 y 3 meses en manifestarse.

Los bisfosfonatos se han asociado a casos de deterioro de la función renal. Entre los factores que pueden aumentar el riesgo de deterioro de la función renal figuran la deshidratación, la disfunción renal preexistente, los múltiples ciclos de tratamiento con Zometa u otros bisfosfonatos, el uso de fármacos nefrotóxicos y los tiempos de infusión inferiores a los recomendados. Aunque el riesgo disminuye cuando se tarda al menos 15 minutos en infundir la dosis de 4 mg de Zometa, esto no excluye un posible deterioro de la función renal. Se han notificado casos de deterioro de la función renal y de progresión a insuficiencia renal y diálisis tras la administración de la dosis inicial o de una sola dosis de Zometa. También se han observado aumentos de la creatinina sérica en algunos pacientes tras la administración crónica de Zometa en las dosis recomendadas para la prevención de las complicaciones óseas, aunque son menos frecuentes.

Antes de cada administración de Zometa, debe determinarse la concentración sérica de creatinina. En caso de disfunción renal leve o moderada al comienzo del tratamiento con Zometa, se recomienda el empleo de dosis más bajas en todos los pacientes adultos, salvo si padecen HEM. En los pacientes que presenten signos de deterioro de la función renal durante el tratamiento no se reanuda la administración de Zometa hasta que las concentraciones de creatinina regresen a un valor que no difiera del inicial en más de un 10%.

No se recomienda el uso de Zometa en los pacientes con disfunción renal grave, pues se dispone de escasos datos farmacocinéticos y de toxicidad clínica en esta población y cabe la posibilidad de que se deteriore la función renal en los pacientes que reciben bisfosfonatos, como Zometa. En los ensayos clínicos, la disfunción renal grave se definió como una cifra inicial de creatinina sérica ≥ 400 $\mu\text{mol/l}$ o $\geq 4,5$ mg/dl en los pacientes con HEM, y ≥ 265 $\mu\text{mol/l}$ o $\geq 3,0$ mg/dl en el resto de los pacientes, respectivamente. En los estudios farmacocinéticos, la disfunción renal grave se definió como una depuración inicial de creatinina < 30 ml/min.

Disfunción hepática

Se dispone de pocos datos clínicos de pacientes con disfunción hepática grave, de modo que no pueden hacerse recomendaciones específicas en esta población de pacientes.

Osteonecrosis

Osteonecrosis de la mandíbula

Se han notificado casos de osteonecrosis de la mandíbula, sobre todo en pacientes adultos con cáncer tratados con bisfosfonatos, como Zometa. Muchos

de esos pacientes recibían asimismo quimioterapia y corticoesteroides. Muchos presentaban signos de infección local, incluso osteomielitis.

La experiencia adquirida desde la comercialización del medicamento y la literatura específica sugieren una mayor frecuencia de osteonecrosis de la mandíbula en ciertos tipos tumorales (cáncer de mama avanzado y mieloma múltiple) y situaciones odontológicas (extracción dental, enfermedad periodontal, traumatismos locales, como los producidos por prótesis dentales mal ajustadas).

Los pacientes deben mantener una buena higiene bucodental y, antes del tratamiento con bisfosfonatos, deben ser objeto de una exploración dental acompañada de odontología preventiva.

Mientras estén en tratamiento con bisfosfonatos, los pacientes deben evitar en lo posible las intervenciones odontológicas cruentas. Si el paciente desarrolla osteonecrosis de la mandíbula durante el tratamiento con bisfosfonatos, la intervención odontológica puede agravarla. No hay datos que indiquen si la retirada del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula en los pacientes que necesitan procedimientos odontológicos. El criterio clínico del médico responsable deberá orientar el plan terapéutico de cada paciente en función de un balance de los beneficios y los riesgos individuales.

Osteonecrosis en otras localizaciones anatómicas

Se han notificado casos de osteonecrosis en otras localizaciones anatómicas, por ejemplo la cadera, el fémur y el conducto auditivo externo, sobre todo en pacientes adultos con cáncer tratados con bisfosfonatos, como Zometa.

Fracturas atípicas del fémur

Se han notificado fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur durante la administración de bisfosfonatos, sobre todo en los pacientes que recibían un tratamiento prolongado contra la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden afectar cualquier parte del fémur, desde justo por debajo del trocánter menor hasta justo por arriba del ensanchamiento supracondíleo. Tales fracturas aparecen después de un traumatismo menor o incluso de manera espontánea, y algunos pacientes sienten dolor en el muslo o la ingle (a menudo asociado a signos radiológicos de fracturas por sobrecarga) varias semanas o meses antes de presentar una fractura femoral completa. Dado que estas fracturas suelen ser bilaterales, debe examinarse el fémur contralateral de los pacientes tratados con Zometa que han sufrido una fractura de la diáfisis femoral. Se han descrito casos de consolidación deficiente de tales fracturas.

Cuando se sospeche de una fractura atípica del fémur, deberá contemplarse la posibilidad de retirar el tratamiento con Zometa hasta que se efectúe la evaluación del paciente tomando en consideración los beneficios y los riesgos individuales. Aunque se han recibido comunicaciones de fracturas atípicas del fémur en pacientes tratados con Zometa, no se ha confirmado su relación de causalidad con Zometa.

Durante el tratamiento con Zometa se debe aconsejar a los pacientes que comuniquen cualquier dolor en el muslo, la cadera o la ingle al médico, y en cualquier paciente que presente dichos síntomas se debe evaluar la presencia de una fractura parcial del fémur.

Dolor osteomuscular

Se han señalado casos de dolor óseo, articular o muscular intenso, a veces incapacitante, en pacientes tratados con bisfosfonatos, como Zometa, después de la comercialización de tales medicamentos. El tiempo transcurrido hasta la aparición de los síntomas oscilaba entre un día y varios meses después del inicio del tratamiento. En la mayoría de los pacientes los síntomas se aliviaron tras la retirada del tratamiento. Algunos experimentaron una recidiva de los síntomas cuando volvieron a recibir el mismo u otro bisfosfonato.

Hipocalcemia

Se han registrado casos de hipocalcemia en pacientes tratados con Zometa. También se han descrito arritmias cardíacas y eventos adversos de tipo neurológico (convulsiones, tetania e insensibilidad) secundarios a una hipocalcemia severa. En ciertos casos, la hipocalcemia puede llegar a ser mortal. Se aconseja cautela cuando Zometa se administre con otros hipocalcemiantes, pues éstos pueden ejercer un efecto sinérgico y producir una hipocalcemia severa. Es necesario determinar el calcio sérico y corregir la hipocalcemia antes de comenzar el tratamiento con Zometa. Los pacientes deben recibir suplementos suficientes de calcio y vitamina D.

Riesgo de desarrollar osteonecrosis del conducto auditivo externo, principalmente asociado con tratamientos de larga duración (2 años o más).

No prescripción de bisfosfonatos cuando se presentan infecciones crónicas del oído o se presenta sospecha de colesteatoma.

El uso de esteroides y quimioterapia, con o sin factores de riesgo locales, tales como infección o trauma.

Vigilancia estricta con el uso de bisfosfonatos en pacientes que presentan síntomas auditivos como dolor, secreción, infecciones de oído crónicas o disminución de la agudeza auditiva.

Riesgo de desarrollar osteonecrosis mandibular, normalmente asociada a extracción dental y/o infección local (incluyendo osteomielitis).

Realizar seguimiento auditivo de los pacientes sometidos a manejo con bifosfonatos por 2 años o más.

Nuevas interacciones:

Interacciones previstas que se deben tomar en consideración

Se aconseja proceder con cautela cuando se administren bisfosfonatos, como Zometa, junto con aminoglucósidos o calcitonina o diuréticos de asa, dado que estas sustancias pueden ejercer un efecto aditivo y reducir la concentración sérica de calcio más tiempo del necesario.

Se recomienda cautela cuando Zometa se use con otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos.

Interacciones observadas que se deben tomar en consideración

También se recomienda cautela a la hora de administrar Zometa con medicamentos antiangiogénicos, pues se ha observado una mayor incidencia de osteonecrosis de la mandíbula en pacientes tratados simultáneamente con tales medicamentos.

Ausencia de interacciones

En los estudios clínicos se ha administrado Zometa junto con antineoplásicos, diuréticos, antibióticos y analgésicos de uso frecuente sin que se hayan producido interacciones clínicamente evidentes.

No es preciso ajustar la dosis de Zometa cuando éste se administra con talidomida, salvo en los pacientes con disfunción renal leve o moderada al inicio del tratamiento. La coadministración de talidomida (100 o 200 mg una vez al día) y de Zometa (4 mg como infusión de 15 minutos) no modifica en grado significativo la farmacocinética del ácido zoledrónico ni la depuración de creatinina en los pacientes con mieloma múltiple.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto allegado mediante radicado No. 20181114845**

Nueva dosificación:

Posología Y Administración

El polvo de 4 mg de Zometa debe disolverse dentro del vial utilizando los 5 ml de agua para preparaciones inyectables suministrados en la ampolla adjunta. La solución reconstituida debe diluirse con 100 ml de una solución de cloruro de sodio al 0,9% m/v o de glucosa al 5% m/v antes de la infusión. La solución final de Zometa para infusión debe administrarse como infusión intravenosa durante por lo menos 15 minutos.

El concentrado de 4 mg/5 ml de Zometa debe diluirse con 100 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9% m/v o de glucosa al 5% m/v antes de la infusión. La solución final de Zometa para infusión debe administrarse como infusión intravenosa durante por lo menos 15 minutos.

La solución de infusión de 4 mg/100 ml de Zometa es una formulación «lista para usar» y no debe diluirse ni mezclarse con otras soluciones de infusión, salvo en los pacientes con disfunción renal. Debe administrarse como solución intravenosa única mediante una guía de infusión separada durante por lo menos 15 minutos.

Posología

Prevención de complicaciones óseas en pacientes con neoplasias malignas avanzadas que afectan al hueso

La dosis recomendada de Zometa en los pacientes adultos y ancianos es una infusión de 4 mg administrada cada 3 o 4 semanas.

Las pacientes también deben recibir diariamente un suplemento oral de 500 mg de calcio y de 400 UI de vitamina D.

Tratamiento de la hipercalcemia por enfermedad maligna (HEM)

La dosis recomendada de Zometa en los pacientes adultos y ancianos es una infusión única de 4 mg. Se ha de mantener al paciente bien hidratado antes y después de la administración de Zometa.

Tratamiento de pacientes con disfunción renal

Pacientes con hipercalcemia por enfermedad maligna (HEM)

En los pacientes adultos con hipercalcemia por enfermedad maligna (HEM) que, además, padecen una disfunción renal grave, el tratamiento con Zometa sólo se tomará en consideración después de sopesar los riesgos y los beneficios de su administración. No se han incluido pacientes con creatinina sérica > 400 µmol/l o > 4,5 mg/dl en los estudios clínicos. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con HEM y creatinina sérica inferior a 400 µmol/l o <4,5 mg/dl.

Otros pacientes

A la hora de iniciar un tratamiento con Zometa, se debe determinar la concentración sérica de creatinina y su depuración (CLcr). La CLcr se calcula a partir de la concentración sérica de creatinina utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault. No se recomienda la administración de Zometa a pacientes que, antes de iniciar el tratamiento, padezcan una disfunción renal grave, definida en esta población por una CLcr < 30 ml/min. No se admitieron pacientes con cifras de creatinina sérica ≥ 265 µmol/l o ≥ 3,0 mg/dl en los ensayos clínicos con Zometa.

En todos los pacientes, salvo los pacientes con HEM que presentan una disfunción renal leve o moderada antes del inicio del tratamiento, definida en esta población por una CLcr de 30 a 60 ml/min, se recomiendan las dosis de Zometa:

Tabla 1

Depuración de creatinina al inicio (ml/min)	Dosis recomendada de Zometa
>60	4,0 mg
50 - 60	3,5 mg*
40 - 49	3,3 mg*
30 - 39	3,0 mg*

*Las dosis se han calculado suponiendo un AUC ideal de 0,66 (mg•h/l) (CLcr = 75 ml/min). Cabe esperar que en los pacientes con disfunción renal las dosis reducidas permitan alcanzar el mismo AUC que se observa en los pacientes con depuración de creatinina de 75 ml/min.

Una vez iniciado el tratamiento, se determinará la concentración sérica de creatinina antes de administrar cada dosis de Zometa y se suspenderá el tratamiento en caso de deterioro de la función renal. En los ensayos clínicos, el deterioro de la función renal se definió de la siguiente manera:

- En los pacientes con cifras normales de creatinina sérica al inicio (<1,4 mg/dl), un aumento $\geq 0,5$ mg/dl.
- En los pacientes con cifras anómalas de creatinina sérica al inicio (>1,4 mg/dl), un aumento $\geq 1,0$ mg/dl.

En los estudios clínicos, el tratamiento con Zometa sólo se reanudó cuando la concentración de creatinina volvió a situarse dentro del 10% del valor inicial. Zometa debe volver a administrarse en la misma dosis que se administraba antes de la interrupción del tratamiento.

Modo de administración

Zometa sólo debe ser administrado por un profesional sanitario experimentado en la administración de bisfosfonatos intravenosos.

Zometa no debe mezclarse con soluciones de infusión que contengan calcio u otros cationes divalentes, como la solución de lactato de Ringer (solución de lactato sódico compuesta), y debe administrarse como una solución intravenosa única mediante una guía de infusión separada de otros medicamentos durante por lo menos 15 minutos.

Se debe mantener a los pacientes en un estado de suficiente hidratación antes y después de la administración de Zometa.

Preparación de dosis reducidas de Zometa

En los pacientes con disfunción renal leve o moderada, definida por una CLcr de 30 a 60 ml/min, se recomienda administrar dosis reducidas de Zometa, salvo en los pacientes con HEM.

Para preparar las dosis reducidas de Zometa (a partir del polvo de 4 mg o del concentrado de 4 mg/5 ml), extraiga el volumen adecuado de solución reconstituida (de 4 mg/5 ml) o de concentrado, según la dosis que se necesite:

- 4,4 ml para una dosis de 3,5 mg
- 4,1 ml para una dosis de 3,3 mg
- 3,8 ml para una dosis de 3,0 mg

Para más información sobre la reconstitución y dilución de Zometa. La cantidad extraída de solución reconstituida o de concentrado debe diluirse en 100 ml de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/v o de glucosa al 5% m/v. La dosis debe administrarse como una infusión intravenosa única durante por lo menos 15 minutos.

Para preparar las dosis reducidas de Zometa en solución de infusión de 4 mg/100 ml, retire el volumen correspondiente de solución de Zometa que se indica a continuación y sustitúyalo por un volumen equivalente de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/v o de glucosa al 5% m/v.

Tabla 2

Depuración de creatinina al inicio (ml/min)	Retire el volumen siguiente de solución de Zometa (ml)	Sustitúyalo por un volumen equivalente de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% m/v o de glucosa al 5% m/v (ml)	Dosis ajustada de Zometa (mg/100 ml)
50 - 60	12,0	12,0	3,5
40 - 49	18,0	18,0	3,3
30 - 39	25,0	25,0	3,0

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones

Generales

Antes de administrar Zometa hay que verificar que todos los pacientes, incluso los pacientes que padecen una disfunción renal leve o moderada, estén suficientemente hidratados.

Debe evitarse la hidratación excesiva en los pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca.

Después de iniciar el tratamiento con Zometa deben vigilarse atentamente la creatinina sérica y los parámetros metabólicos convencionales relacionados con la hipercalcemia, como las concentraciones séricas de calcio corregidas en función de la albúmina y las concentraciones séricas de fosfato y de magnesio. En caso de hipocalcemia, hipofosfatemia o hipomagnesemia puede que sea necesario administrar suplementos durante un período breve. Los pacientes con hipercalcemia no tratada presentan generalmente un cierto grado de disfunción renal, por lo que puede ser necesario vigilar estrechamente la función renal.

Zometa contiene el mismo principio activo que Aclasta® (ácido zoledrónico). Los pacientes tratados con Zometa no deben recibir Aclasta al mismo tiempo. Zometa tampoco debe administrarse con otros bisfosfonatos, pues no se conocen los efectos de la administración conjunta de tales fármacos.

Ha habido casos de broncoconstricción en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico tratados con bisfosfonatos, pero dichos casos no se han observado en los ensayos clínicos con Zometa.

Disfunción renal

Los pacientes adultos con HEM y signos de disfunción renal deben ser objeto de una evaluación adecuada para determinar si los posibles beneficios del tratamiento con Zometa justifican los riesgos.

Antes de tomar la decisión de tratar a los pacientes con metástasis óseas para prevenir las complicaciones óseas se ha de tener presente que los efectos del tratamiento tardan entre 2 y 3 meses en manifestarse.

Los bisfosfonatos se han asociado a casos de deterioro de la función renal. Entre los factores que pueden aumentar el riesgo de deterioro de la función renal figuran la deshidratación, la disfunción renal preexistente, los múltiples ciclos de tratamiento con Zometa u otros bisfosfonatos, el uso de fármacos nefrotóxicos y los tiempos de infusión inferiores a los recomendados. Aunque el riesgo disminuye cuando se tarda al menos 15 minutos en infundir la dosis de 4 mg de Zometa, esto no excluye un posible deterioro de la función renal. Se han notificado casos de deterioro de la función renal y de progresión a insuficiencia renal y diálisis tras la administración de la

dosis inicial o de una sola dosis de Zometa. También se han observado aumentos de la creatinina sérica en algunos pacientes tras la administración crónica de Zometa en las dosis recomendadas para la prevención de las complicaciones óseas, aunque son menos frecuentes.

Antes de cada administración de Zometa, debe determinarse la concentración sérica de creatinina. En caso de disfunción renal leve o moderada al comienzo del tratamiento con Zometa, se recomienda el empleo de dosis más bajas en todos los pacientes adultos, salvo si padecen HEM. En los pacientes que presenten signos de deterioro de la función renal durante el tratamiento no se reanuda la administración de Zometa hasta que las concentraciones de creatinina regresen a un valor que no difiera del inicial en más de un 10%.

No se recomienda el uso de Zometa en los pacientes con disfunción renal grave, pues se dispone de escasos datos farmacocinéticos y de toxicidad clínica en esta población y cabe la posibilidad de que se deteriore la función renal en los pacientes que reciben bisfosfonatos, como Zometa. En los ensayos clínicos, la disfunción renal grave se definió como una cifra inicial de creatinina sérica $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ o $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ en los pacientes con HEM, y $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ o $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ en el resto de los pacientes, respectivamente. En los estudios farmacocinéticos, la disfunción renal grave se definió como una depuración inicial de creatinina $< 30 \text{ ml/min}$.

Disfunción hepática

Se dispone de pocos datos clínicos de pacientes con disfunción hepática grave, de modo que no pueden hacerse recomendaciones específicas en esta población de pacientes.

Osteonecrosis

Osteonecrosis de la mandíbula

Se han notificado casos de osteonecrosis de la mandíbula, sobre todo en pacientes adultos con cáncer tratados con bisfosfonatos, como Zometa. Muchos de esos pacientes recibían asimismo quimioterapia y corticoesteroides. Muchos presentaban signos de infección local, incluso osteomielitis.

La experiencia adquirida desde la comercialización del medicamento y la literatura específica sugieren una mayor frecuencia de osteonecrosis de la mandíbula en ciertos tipos tumorales (cáncer de mama avanzado y mieloma

múltiple) y situaciones odontológicas (extracción dental, enfermedad periodontal, traumatismos locales, como los producidos por prótesis dentales mal ajustadas).

Los pacientes deben mantener una buena higiene bucodental y, antes del tratamiento con bisfosfonatos, deben ser objeto de una exploración dental acompañada de odontología preventiva.

Mientras estén en tratamiento con bisfosfonatos, los pacientes deben evitar en lo posible las intervenciones odontológicas cruentas. Si el paciente desarrolla osteonecrosis de la mandíbula durante el tratamiento con bisfosfonatos, la intervención odontológica puede agravarla. No hay datos que indiquen si la retirada del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula en los pacientes que necesitan procedimientos odontológicos. El criterio clínico del médico responsable deberá orientar el plan terapéutico de cada paciente en función de un balance de los beneficios y los riesgos individuales.

Osteonecrosis en otras localizaciones anatómicas

Se han notificado casos de osteonecrosis en otras localizaciones anatómicas, por ejemplo la cadera, el fémur y el conducto auditivo externo, sobre todo en pacientes adultos con cáncer tratados con bisfosfonatos, como Zometa.

Fracturas atípicas del fémur

Se han notificado fracturas atípicas subtrocantéricas y diafisarias del fémur durante la administración de bisfosfonatos, sobre todo en los pacientes que recibían un tratamiento prolongado contra la osteoporosis. Estas fracturas transversales u oblicuas cortas pueden afectar cualquier parte del fémur, desde justo por debajo del trocánter menor hasta justo por arriba del ensanchamiento supracondíleo. Tales fracturas aparecen después de un traumatismo menor o incluso de manera espontánea, y algunos pacientes sienten dolor en el muslo o la ingle (a menudo asociado a signos radiológicos de fracturas por sobrecarga) varias semanas o meses antes de presentar una fractura femoral completa. Dado que estas fracturas suelen ser bilaterales, debe examinarse el fémur contralateral de los pacientes tratados con Zometa que han sufrido una fractura de la diáfisis femoral. Se han descrito casos de consolidación deficiente de tales fracturas. Cuando se sospeche de una fractura atípica del fémur, deberá contemplarse la posibilidad de retirar el tratamiento con Zometa hasta que se efectúe la

evaluación del paciente tomando en consideración los beneficios y los riesgos individuales. Aunque se han recibido comunicaciones de fracturas atípicas del fémur en pacientes tratados con Zometa, no se ha confirmado su relación de causalidad con Zometa.

Durante el tratamiento con Zometa se debe aconsejar a los pacientes que comuniquen cualquier dolor en el muslo, la cadera o la ingle al médico, y en cualquier paciente que presente dichos síntomas se debe evaluar la presencia de una fractura parcial del fémur.

Dolor osteomuscular

Se han señalado casos de dolor óseo, articular o muscular intenso, a veces incapacitante, en pacientes tratados con bisfosfonatos, como Zometa, después de la comercialización de tales medicamentos. El tiempo transcurrido hasta la aparición de los síntomas oscilaba entre un día y varios meses después del inicio del tratamiento. En la mayoría de los pacientes los síntomas se aliviaron tras la retirada del tratamiento. Algunos experimentaron una recidiva de los síntomas cuando volvieron a recibir el mismo u otro bisfosfonato.

Hipocalcemia

Se han registrado casos de hipocalcemia en pacientes tratados con Zometa. También se han descrito arritmias cardíacas y eventos adversos de tipo neurológico (convulsiones, tetania e insensibilidad) secundarios a una hipocalcemia severa. En ciertos casos, la hipocalcemia puede llegar a ser mortal. Se aconseja cautela cuando Zometa se administre con otros hipocalcémicos, pues éstos pueden ejercer un efecto sinérgico y producir una hipocalcemia severa. Es necesario determinar el calcio sérico y corregir la hipocalcemia antes de comenzar el tratamiento con Zometa. Los pacientes deben recibir suplementos suficientes de calcio y vitamina D.

Riesgo de desarrollar osteonecrosis del conducto auditivo externo, principalmente asociado con tratamientos de larga duración (2 años o más).

- No prescripción de bisfosfonatos cuando se presentan infecciones crónicas del oído o se presenta sospecha de colesteatoma.
- Tener precaución con el uso de esteroides y quimioterapia, con o sin factores de riesgo locales, tales como infección o trauma.

- **Vigilancia estricta con el uso de bisfosfonatos en pacientes que presentan síntomas auditivos como dolor, secreción, infecciones de oído crónicas o disminución de la agudeza auditiva.**
- **Riesgo de desarrollar osteonecrosis mandibular, normalmente asociada a extracción dental y/o infección local (incluyendo osteomielitis).**
- **Realizar seguimiento auditivo de los pacientes sometidos a manejo con bifosfonatos por 2 años o más.**

Nuevas interacciones:

Interacciones previstas que se deben tomar en consideración

Se aconseja proceder con cautela cuando se administren bisfosfonatos, como Zometa, junto con aminoglucósidos o calcitonina o diuréticos de asa, dado que estas sustancias pueden ejercer un efecto aditivo y reducir la concentración sérica de calcio más tiempo del necesario.

Se recomienda cautela cuando Zometa se use con otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos.

Interacciones observadas que se deben tomar en consideración

También se recomienda cautela a la hora de administrar Zometa con medicamentos antiangiogénicos, pues se ha observado una mayor incidencia de osteonecrosis de la mandíbula en pacientes tratados simultáneamente con tales medicamentos.

Ausencia de interacciones

En los estudios clínicos se ha administrado Zometa junto con antineoplásicos, diuréticos, antibióticos y analgésicos de uso frecuente sin que se hayan producido interacciones clínicamente evidentes.

No es preciso ajustar la dosis de Zometa cuando éste se administra con talidomida, salvo en los pacientes con disfunción renal leve o moderada al inicio del tratamiento. La coadministración de talidomida (100 o 200 mg una vez al día) y de Zometa (4 mg como infusión de 15 minutos) no modifica en grado significativo la farmacocinética del ácido zoledrónico ni la depuración de creatinina en los pacientes con mieloma múltiple.

3.1.9.7. ULTIBRO- BREEZHALER®

Expediente : 20064394
Radicado : 20181117281
Fecha : 13/06/2018
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición: Cada capsula dura contiene 110mcg de Indacaterol

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones: Como tratamiento broncodilatador de mantenimiento que se administra una vez al día para el alivio de los síntomas y la disminución de las reagudizaciones en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones: Ultibro breezhaler está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al indacaterol o al glicopirronio, que son componentes de ultibro breezhaler, o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precaucioneshipersensibilidad se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediatamente después de la administración de indacaterol o de glicopirronio, que son componentes de ultibro breezhaler. Si se manifiestan signos indicativos de reacciones alérgicas, especialmente angioedemas (lo cual incluye dificultad para respirar o ingerir, hinchazón de lengua, labios y rostro), urticaria o erupción cutánea, se debe retirar de inmediato ultibro breezhaler e instituir un tratamiento alternativo.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Inserto NPI Ref. No. N/A, fecha de distribución 14 de Julio de 2016
- Declaración Sucinta NSS Ref. No. N/A, fecha de distribución 14 de Julio de 2016

Nueva dosificación:

Posología y administración

Población destinataria general

La dosis recomendada de Ultibro Breezhaler es la inhalación una vez al día del contenido de una cápsula de 110/50 µg usando el inhalador de Ultibro Breezhaler.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Ultibro Breezhaler puede administrarse en la dosis recomendada a pacientes con disfunción renal leve o moderada. En los pacientes con disfunción renal severa o con insuficiencia renal crónica terminal que necesitan diálisis solo puede administrarse en la dosis recomendada si los beneficios previstos justifican los posibles riesgos.

Disfunción hepática

Ultibro Breezhaler puede administrarse en la dosis recomendada a pacientes con disfunción hepática leve o moderada. No se dispone de datos en pacientes con disfunción hepática grave.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Ultibro Breezhaler no debe administrarse a los pacientes menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos (mayores de 75 años)

Ultibro Breezhaler puede administrarse en la dosis recomendada a los pacientes mayores de 75 años de edad.

Modo de administración

Las cápsulas de Ultibro Breezhaler solo deben administrarse por vía inhalatoria oral, usando únicamente el inhalador de Ultibro Breezhaler. No deben ingerirse.

Ultibro Breezhaler debe administrarse todos los días a la misma hora. Si se olvida una dosis, debe administrarse la dosis siguiente cuanto antes. Se debe pedir a los pacientes que no tomen más de una dosis al día.

Las cápsulas de Ultibro Breezhaler deben conservarse siempre dentro de los blísteres para protegerlas de la humedad y solo deben extraerse inmediatamente antes de usarlas.

Al prescribir Ultibro Breezhaler, se debe enseñar a los pacientes a utilizar correctamente el inhalador. Cuando no se observe una mejoría en la respiración, hay que preguntar al paciente si ha ingerido el medicamento en vez de inhalarlo.

Nuevas precauciones y advertencias:

Ultibro Breezhaler no debe administrarse con productos que contienen otros agonistas adrenérgicos β de acción prolongada o antagonistas muscarínicos de acción prolongada, que son las clases farmacológicas a las que pertenecen los componentes de Ultibro Breezhaler.

Asma

Ultibro Breezhaler no debe utilizarse para el tratamiento del asma, pues no se tienen datos en esta indicación.

Existe un aumento del riesgo de exacerbaciones severas y de muerte, relacionado con el consumo de agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABAs) como monoterapia en el tratamiento del asma.

El uso de un LABA solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en el tratamiento del asma.

No debe utilizarse contra episodios agudos

Ultibro Breezhaler no está indicado para el tratamiento de los episodios agudos de broncoespasmo.

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediatamente después de la administración de indacaterol o de glicopirronio, que son componentes de Ultibro Breezhaler. Si se manifiestan signos indicativos de reacciones alérgicas, especialmente angioedema (lo cual incluye dificultad para respirar o ingerir, hinchazón de lengua, labios y rostro), urticaria o erupción cutánea, se debe retirar de inmediato Ultibro Breezhaler e instituir un tratamiento alternativo.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que sucede con otras terapias inhalatorias, la administración de Ultibro Breezhaler puede provocar un broncoespasmo paradójico que puede llegar a ser mortal. En caso de broncoespasmo paradójico, se debe retirar de inmediato Ultibro Breezhaler e instituir un tratamiento alternativo.

Efectos anticolinérgicos vinculados al glicopirronio

Como otros medicamentos que contienen anticolinérgicos, Ultibro Breezhaler debe utilizarse con cautela en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria.

Se debe asesorar a los pacientes sobre los signos y síntomas de dicho glaucoma y hay que pedirles que dejen de utilizar Ultibro Breezhaler y que se pongan en contacto con el médico de inmediato cuando aparezcan tales signos o síntomas.

Pacientes con disfunción renal severa

En los pacientes con disfunción renal severa (filtración glomerular estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m²) o con insuficiencia renal crónica terminal que necesitan diálisis, Ultibro Breezhaler solo se debe utilizar si los beneficios previstos justifican los posibles riesgos. Es necesario vigilar de cerca la posible aparición de reacciones adversas en dichos pacientes.

Efectos sistémicos de los agonistas β

Por lo general, no se observan efectos clínicamente importantes sobre el aparato cardiovascular tras la administración de Ultibro Breezhaler en la dosis recomendada; no obstante, como todos los compuestos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 , Ultibro Breezhaler debe utilizarse con cautela en los pacientes con trastornos cardiovasculares (coronariopatías, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas, hipertensión), en los pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis y en aquellos extremadamente sensibles a los agonistas adrenérgicos β_2 .

Al igual que sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 inhalados, Ultibro Breezhaler no debe administrarse más asiduamente o en dosis mayores que lo recomendado.

Efectos cardiovasculares de los agonistas β

Como otros fármacos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 , Ultibro Breezhaler puede provocar un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes, que se refleja en aumentos del pulso, la tensión arterial o los síntomas. Ante tales manifestaciones, podría ser necesario retirar el medicamento. Además, los agonistas adrenérgicos β pueden producir alteraciones del ECG, como el aplanamiento de la onda T, la prolongación del intervalo QT y la depresión del segmento ST, si bien se desconoce la importancia clínica de tales anomalías.

En los estudios clínicos en los que Ultibro Breezhaler se administró en la dosis terapéutica recomendada no se han observado efectos clínicamente importantes de prolongación del intervalo QTc.

Hipopotasemia con los agonistas β

Los agonistas adrenérgicos β_2 pueden producir una acusada hipopotasemia en ciertos pacientes, la que a su vez puede tener efectos adversos sobre el aparato cardiovascular. La disminución del potasio sérico suele ser transitoria y no requiere un aporte complementario de potasio. En los pacientes con EPOC severa, la hipopotasemia puede verse potenciada por la hipoxia y el tratamiento concomitante, lo cual puede aumentar la propensión a las arritmias cardíacas.

En los estudios clínicos en los que Ultibro Breezhaler se administró en la dosis terapéutica recomendada no se ha observado que la hipopotasemia produzca efectos clínicamente importantes.

Hiper glucemia con los agonistas β

La inhalación de dosis elevadas de agonistas adrenérgicos β_2 puede aumentar la glucosa plasmática. Tras el inicio del tratamiento con Ultibro Breezhaler es necesaria una vigilancia más estrecha de la glucemia en los pacientes diabéticos. En los estudios clínicos prolongados (ENLIGHTEN y RADIATE), más pacientes del grupo de Ultibro Breezhaler (4,9%) que del grupo del placebo (2,7%) experimentaron variaciones clínicamente notables de la glucemia. No se ha investigado Ultibro Breezhaler en pacientes con diabetes mellitus que no estuviera adecuadamente compensada.

Nuevas interacciones:

Interacciones vinculadas a Ultibro Breezhaler

La administración simultánea de indacaterol y de glicopirronio por vía inhalatoria oral no afectó la farmacocinética individual de cada fármaco en el estado estacionario.

No se han realizado estudios de interacción farmacológica específicos con Ultibro Breezhaler. La información sobre las posibles interacciones de Ultibro Breezhaler se basa en el potencial de interacción de los dos fármacos que lo componen por separado.

Interacciones vinculadas al indacaterol

Los estudios in vitro han indicado que el indacaterol tiene escaso potencial de interacción metabólica con fármacos en los niveles de exposición sistémicos que se alcanzan en la práctica clínica.

Bloqueantes adrenérgicos β

Los bloqueantes adrenérgicos β pueden debilitar o antagonizar los efectos de los agonistas adrenérgicos β_2 .

Por consiguiente, Ultibro Breezhaler no debe administrarse junto con bloqueantes adrenérgicos β (incluidos los colirios), a menos que su uso sea absolutamente indispensable. En caso de necesidad, se debe dar preferencia a los bloqueantes adrenérgicos β cardioselectivos, aunque éstos deben administrarse con precaución.

Fármacos que prolongan el intervalo QTc

Ultibro Breezhaler, como otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 , debe administrarse con cautela a pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresores tricíclicos o fármacos que prolongan el intervalo QT, pues cabe la posibilidad de que se potencien los efectos de tales sustancias sobre dicho intervalo. Los fármacos que prolongan el intervalo QT pueden aumentar el riesgo de arritmia ventricular.

Simpaticomiméticos

La administración concurrente de otros simpaticomiméticos (solos o en combinación) puede potenciar los efectos no deseados del indacaterol.

Hipopotasemia

El tratamiento simultáneo con derivados de la metilxantina, esteroides o diuréticos no ahorradores de potasio puede potenciar el posible efecto hipopotasémico de los agonistas adrenérgicos β_2 .

Interacciones farmacológicas basadas en el metabolismo y el transporte

La inhibición de factores clave de la depuración del indacaterol, tales como la isoenzima 3A4 del citocromo P (CYP3A4) y la glucoproteína P (gpP), no afecta la seguridad de las dosis terapéuticas de indacaterol. Se realizaron estudios de interacción farmacológica con inhibidores potentes y específicos de la CYP3A4 y la gpP (es decir, ketoconazol, eritromicina, verapamilo y ritonavir). El verapamilo se usó como inhibidor prototípico de la gpP y dio lugar a un AUC entre 1,4 y dos veces mayor y una $C_{máx}$ 1,5 veces mayor. Cuando el indacaterol se administró con eritromicina se obtuvo un AUC entre 1,4 y 1,6 veces mayor y una $C_{máx}$ 1,2 veces mayor. La inhibición conjunta de la gpP y la CYP3A4 mediante el ketoconazol (un inhibidor extremadamente potente de ambos) duplicó el AUC y produjo una $C_{máx}$ 1,4 veces mayor. El tratamiento simultáneo con ritonavir (otro inhibidor de la CYP3A4 y la gpP) produjo un AUC entre 1,6 y 1,8 veces mayor, pero la $C_{máx}$ no se vio afectada. Todos estos datos indican que la modulación de

la actividad de la gpP y la CYP3A4 afecta la depuración sistémica, y que la duplicación del AUC causada por el ketoconazol, un potente inhibidor de ambas, es un reflejo del impacto de la inhibición conjunta máxima. Dados los antecedentes de seguridad del tratamiento con indacaterol en los ensayos clínicos de hasta un año de duración en los que se administraron dosis de 600 µg del fármaco, la magnitud del aumento de la exposición debido a interacciones farmacológicas no plantea ningún riesgo de seguridad.

Interacciones vinculadas al glicopirronio

Los estudios in vitro revelan que no es probable que el glicopirronio inhiba o induzca el metabolismo de otros fármacos ni procesos en los que participan transportadores de fármacos. El metabolismo que involucra la participación de varias enzimas desempeña un papel secundario en la eliminación del glicopirronio. Es poco probable que la inhibición o la inducción del metabolismo del glicopirronio alteren de forma significativa la exposición sistémica al fármaco.

Anticolinérgicos

No se ha estudiado la administración de Ultibro Breezhaler con medicamentos inhalados que contienen anticolinérgicos y, por consiguiente, como en el caso de otros medicamentos que contienen anticolinérgicos, no se recomienda.

Cimetidina u otros inhibidores del transporte de cationes orgánicos

En un estudio clínico efectuado en voluntarios sanos, la cimetidina, un inhibidor del transporte de cationes orgánicos que contribuye supuestamente a la eliminación renal del glicopirronio, aumentó la exposición total (AUC) al glicopirronio en un 22% y redujo la depuración renal en un 23%. A juzgar por la magnitud de estas variaciones, no cabe esperar que se produzcan interacciones farmacológicas de interés clínico cuando se administra el glicopirronio junto con cimetidina u otros inhibidores del transporte de cationes orgánicos.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto NPI Ref. No. N/A, fecha de distribución 14 de Julio de 2016**
- **Declaración Sucinta NSS Ref. No. N/A, fecha de distribución 14 de Julio de 2016**

Nueva dosificación:

Posología y administración

Población destinataria general

La dosis recomendada de Ultibro Breezhaler es la inhalación una vez al día del contenido de una cápsula de 110/50 µg usando el inhalador de Ultibro Breezhaler.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Ultibro Breezhaler puede administrarse en la dosis recomendada a pacientes con disfunción renal leve o moderada. En los pacientes con disfunción renal severa o con insuficiencia renal crónica terminal que necesitan diálisis solo puede administrarse en la dosis recomendada si los beneficios previstos justifican los posibles riesgos.

Disfunción hepática

Ultibro Breezhaler puede administrarse en la dosis recomendada a pacientes con disfunción hepática leve o moderada. No se dispone de datos en pacientes con disfunción hepática grave.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Ultibro Breezhaler no debe administrarse a los pacientes menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos (mayores de 75 años)

Ultibro Breezhaler puede administrarse en la dosis recomendada a los pacientes mayores de 75 años de edad.

Modo de administración

Las cápsulas de Ultibro Breezhaler solo deben administrarse por vía inhalatoria oral, usando únicamente el inhalador de Ultibro Breezhaler. No deben ingerirse.

Ultibro Breezhaler debe administrarse todos los días a la misma hora. Si se olvida una dosis, debe administrarse la dosis siguiente cuanto antes. Se debe pedir a los pacientes que no tomen más de una dosis al día.

Las cápsulas de Ultibro Breezhaler deben conservarse siempre dentro de los blísteres para protegerlas de la humedad y solo deben extraerse inmediatamente antes de usarlas.

Al prescribir Ultibro Breezhaler, se debe enseñar a los pacientes a utilizar correctamente el inhalador. Cuando no se observe una mejoría en la respiración, hay que preguntar al paciente si ha ingerido el medicamento en vez de inhalarlo.

Nuevas precauciones y advertencias:

Ultibro Breezhaler no debe administrarse con productos que contienen otros agonistas adrenérgicos β de acción prolongada o antagonistas muscarínicos de acción prolongada, que son las clases farmacológicas a las que pertenecen los componentes de Ultibro Breezhaler.

Asma

Ultibro Breezhaler no debe utilizarse para el tratamiento del asma, pues no se tienen datos en esta indicación.

Existe un aumento del riesgo de exacerbaciones severas y de muerte, relacionado con el consumo de agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABAs) como monoterapia en el tratamiento del asma.

El uso de un LABA solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en el tratamiento del asma.

No debe utilizarse contra episodios agudos

Ultibro Breezhaler no está indicado para el tratamiento de los episodios agudos de broncoespasmo.

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad inmediatamente después de la administración de indacaterol o de glicopirronio, que son componentes de Ultibro Breezhaler. Si se manifiestan signos indicativos de reacciones alérgicas, especialmente angioedema (lo cual incluye dificultad para respirar o ingerir, hinchazón de lengua, labios y rostro), urticaria o erupción cutánea, se debe retirar de inmediato Ultibro Breezhaler e instituir un tratamiento alternativo.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que sucede con otras terapias inhalatorias, la administración de Ultibro Breezhaler puede provocar un broncoespasmo paradójico que puede

llegar a ser mortal. En caso de broncoespasmo paradójico, se debe retirar de inmediato Ultibro Breezhaler e instituir un tratamiento alternativo.

Efectos anticolinérgicos vinculados al glicopirronio

Como otros medicamentos que contienen anticolinérgicos, Ultibro Breezhaler debe utilizarse con cautela en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria.

Se debe asesorar a los pacientes sobre los signos y síntomas de dicho glaucoma y hay que pedirles que dejen de utilizar Ultibro Breezhaler y que se pongan en contacto con el médico de inmediato cuando aparezcan tales signos o síntomas.

Pacientes con disfunción renal severa

En los pacientes con disfunción renal severa (filtración glomerular estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m²) o con insuficiencia renal crónica terminal que necesitan diálisis, Ultibro Breezhaler solo se debe utilizar si los beneficios previstos justifican los posibles riesgos. Es necesario vigilar de cerca la posible aparición de reacciones adversas en dichos pacientes.

Efectos sistémicos de los agonistas β

Por lo general, no se observan efectos clínicamente importantes sobre el aparato cardiovascular tras la administración de Ultibro Breezhaler en la dosis recomendada; no obstante, como todos los compuestos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 , Ultibro Breezhaler debe utilizarse con cautela en los pacientes con trastornos cardiovasculares (coronariopatías, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas, hipertensión), en los pacientes con trastornos convulsivos o tirotoxicosis y en aquellos extremadamente sensibles a los agonistas adrenérgicos β_2 .

Al igual que sucede con otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 inhalados, Ultibro Breezhaler no debe administrarse más asiduamente o en dosis mayores que lo recomendado.

Efectos cardiovasculares de los agonistas β

Como otros fármacos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 , Ultibro Breezhaler puede provocar un efecto cardiovascular clínicamente significativo en algunos pacientes, que se refleja en aumentos del pulso, la tensión arterial o los síntomas. Ante tales manifestaciones, podría ser necesario retirar el medicamento. Además, los agonistas adrenérgicos β pueden producir alteraciones del ECG, como el aplanamiento de la onda T, la

prolongación del intervalo QT y la depresión del segmento ST, si bien se desconoce la importancia clínica de tales anomalías.

En los estudios clínicos en los que Ultibro Breezhaler se administró en la dosis terapéutica recomendada no se han observado efectos clínicamente importantes de prolongación del intervalo QTc.

Hipopotasemia con los agonistas β

Los agonistas adrenérgicos β_2 pueden producir una acusada hipopotasemia en ciertos pacientes, la que a su vez puede tener efectos adversos sobre el aparato cardiovascular. La disminución del potasio sérico suele ser transitoria y no requiere un aporte complementario de potasio. En los pacientes con EPOC severa, la hipopotasemia puede verse potenciada por la hipoxia y el tratamiento concomitante, lo cual puede aumentar la propensión a las arritmias cardíacas.

En los estudios clínicos en los que Ultibro Breezhaler se administró en la dosis terapéutica recomendada no se ha observado que la hipopotasemia produzca efectos clínicamente importantes.

Hiper glucemia con los agonistas β

La inhalación de dosis elevadas de agonistas adrenérgicos β_2 puede aumentar la glucosa plasmática. Tras el inicio del tratamiento con Ultibro Breezhaler es necesaria una vigilancia más estrecha de la glucemia en los pacientes diabéticos. En los estudios clínicos prolongados (ENLIGHTEN y RADIATE), más pacientes del grupo de Ultibro Breezhaler (4,9%) que del grupo del placebo (2,7%) experimentaron variaciones clínicamente notables de la glucemia. No se ha investigado Ultibro Breezhaler en pacientes con diabetes mellitus que no estuviera adecuadamente compensada.

Nuevas interacciones:

Interacciones vinculadas a Ultibro Breezhaler

La administración simultánea de indacaterol y de glicopirronio por vía inhalatoria oral no afectó la farmacocinética individual de cada fármaco en el estado estacionario.

No se han realizado estudios de interacción farmacológica específicos con Ultibro Breezhaler. La información sobre las posibles interacciones de Ultibro Breezhaler se basa en el potencial de interacción de los dos fármacos que lo componen por separado.

Interacciones vinculadas al indacaterol

Los estudios in vitro han indicado que el indacaterol tiene escaso potencial de interacción metabólica con fármacos en los niveles de exposición sistémicos que se alcanzan en la práctica clínica.

Bloqueantes adrenérgicos β

Los bloqueantes adrenérgicos β pueden debilitar o antagonizar los efectos de los agonistas adrenérgicos β_2 .

Por consiguiente, Ultibro Breezhaler no debe administrarse junto con bloqueantes adrenérgicos β (incluidos los colirios), a menos que su uso sea absolutamente indispensable. En caso de necesidad, se debe dar preferencia a los bloqueantes adrenérgicos β cardioselectivos, aunque éstos deben administrarse con precaución.

Fármacos que prolongan el intervalo QTc

Ultibro Breezhaler, como otros medicamentos que contienen agonistas adrenérgicos β_2 , debe administrarse con cautela a pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresores tricíclicos o fármacos que prolongan el intervalo QT, pues cabe la posibilidad de que se potencien los efectos de tales sustancias sobre dicho intervalo. Los fármacos que prolongan el intervalo QT pueden aumentar el riesgo de arritmia ventricular.

Simpaticomiméticos

La administración concurrente de otros simpaticomiméticos (solos o en combinación) puede potenciar los efectos no deseados del indacaterol.

Hipopotasemia

El tratamiento simultáneo con derivados de la metilxantina, esteroides o diuréticos no ahorradores de potasio puede potenciar el posible efecto hipopotasémico de los agonistas adrenérgicos β_2 .

Interacciones farmacológicas basadas en el metabolismo y el transporte

La inhibición de factores clave de la depuración del indacaterol, tales como la isoenzima 3A4 del citocromo P (CYP3A4) y la glucoproteína P (gpP), no afecta la seguridad de las dosis terapéuticas de indacaterol. Se realizaron estudios de interacción farmacológica con inhibidores potentes y específicos de la CYP3A4 y la gpP (es decir, ketoconazol, eritromicina,

verapamilo y ritonavir). El verapamilo se usó como inhibidor prototípico de la gpP y dio lugar a un AUC entre 1,4 y dos veces mayor y una Cmáx 1,5 veces mayor. Cuando el indacaterol se administró con eritromicina se obtuvo un AUC entre 1,4 y 1,6 veces mayor y una Cmáx 1,2 veces mayor. La inhibición conjunta de la gpP y la CYP3A4 mediante el ketoconazol (un inhibidor extremadamente potente de ambos) duplicó el AUC y produjo una Cmáx 1,4 veces mayor. El tratamiento simultáneo con ritonavir (otro inhibidor de la CYP3A4 y la gpP) produjo un AUC entre 1,6 y 1,8 veces mayor, pero la Cmáx no se vio afectada. Todos estos datos indican que la modulación de la actividad de la gpP y la CYP3A4 afecta la depuración sistémica, y que la duplicación del AUC causada por el ketoconazol, un potente inhibidor de ambas, es un reflejo del impacto de la inhibición conjunta máxima. Dados los antecedentes de seguridad del tratamiento con indacaterol en los ensayos clínicos de hasta un año de duración en los que se administraron dosis de 600 µg del fármaco, la magnitud del aumento de la exposición debido a interacciones farmacológicas no plantea ningún riesgo de seguridad.

Interacciones vinculadas al glicopirronio

Los estudios *in vitro* revelan que no es probable que el glicopirronio inhiba o induzca el metabolismo de otros fármacos ni procesos en los que participan transportadores de fármacos. El metabolismo que involucra la participación de varias enzimas desempeña un papel secundario en la eliminación del glicopirronio. Es poco probable que la inhibición o la inducción del metabolismo del glicopirronio alteren de forma significativa la exposición sistémica al fármaco.

Anticolinérgicos

No se ha estudiado la administración de Ultibro Breezhaler con medicamentos inhalados que contienen anticolinérgicos y, por consiguiente, como en el caso de otros medicamentos que contienen anticolinérgicos, no se recomienda.

Cimetidina u otros inhibidores del transporte de cationes orgánicos

En un estudio clínico efectuado en voluntarios sanos, la cimetidina, un inhibidor del transporte de cationes orgánicos que contribuye supuestamente a la eliminación renal del glicopirronio, aumentó la exposición total (AUC) al glicopirronio en un 22% y redujo la depuración renal en un 23%. A juzgar por la magnitud de estas variaciones, no cabe esperar que se produzcan interacciones farmacológicas de interés clínico

cuando se administra el glicopirronio junto con cimetidina u otros inhibidores del transporte de cationes orgánicos.

3.1.9.8. JADELLE

Expediente : 19934015
Radicado : 20181110123
Fecha : 01/06/2018
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada implante contiene 75mg de Levonorgestrel

Forma farmacéutica: Implante

Indicaciones: Anticonceptivo

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. embarazo conocido o sospechado. Desorden o actividad tromboembólica venosa. Presencia o historia de enfermedad hepática severa o crónica. Presencia de historia de tumores malignos.

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 vía de administración
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181110123
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181110123

Nueva dosificación:
Posología

Sin uso de anticonceptivo hormonal previo (en el último mes)
Jadelle® se debe insertar en el lapso de 7 días desde el inicio del sangrado menstrual. Si los implantes se insertan en cualquier otro momento, se debe

descartar la presencia de un embarazo de manera confiable antes de la inserción y se debe utilizar un método anticonceptivo no hormonal adicional durante, al menos, 7 días después de la inserción.

Cambio a partir de un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado [AOC]), un anillo vaginal o un parche transdérmico .

Jadelle® se debe insertar preferentemente el día posterior al último comprimido activo del anticonceptivo oral combinado previo, sino a lo sumo el día posterior al 7.º día del intervalo sin comprimidos o comprimidos de placebo. En caso de que se hayan utilizado un anillo vaginal o un parche transdérmico, Jadelle® se debe insertar preferentemente el día del retiro del último anillo o parche de un envase de un ciclo, o a lo sumo en el momento en que correspondería realizar la próxima aplicación.

Cambio a partir de otro método con progestágenos solamente (minipíldora, inyección, implante) o de un sistema intrauterino (SIU) liberador de progestágenos.

La mujer puede efectuar el cambio cualquier día si se reemplaza la minipíldora, el día de la extracción si se reemplaza otro implante o el SIU, o en el momento en que debe administrarse la siguiente inyección en el caso de que reemplace un inyectable.

Después de un aborto en el primer trimestre

Jadelle® se puede insertar inmediatamente. Cuando esto ocurre, no se necesitan medidas anticonceptivas adicionales.

Después de un parto o un aborto en el segundo trimestre

Jadelle® se puede insertar inmediatamente después de un aborto en el segundo trimestre o de un parto en el caso de mujeres que no están amamantando. Si se inserta después de los 21 días tras el parto, se debe descartar la presencia de un embarazo de manera confiable y se deben tomar precauciones anticonceptivas no hormonales adicionales durante un mínimo de 7 días después de la inserción. Las mujeres que amamantan no deben comenzar a usar el método Jadelle® antes de las seis semanas después del parto

Extracción de Jadelle®

Los implantes Jadelle® se pueden extraer en cualquier momento por motivos médicos o personales, pero se deben extraer, como máximo, después de 5 años a partir de la inserción. Los implantes se pueden extraer en cualquier momento del ciclo menstrual. La pérdida del efecto anticonceptivo se produce prácticamente de inmediato; debe aplicarse otro método anticonceptivo, a menos que se desee el

embarazo. Al comenzar la extracción de los implantes, se limpia la piel y se infiltra un anestésico local debajo de los extremos de los implantes. Se hace una incisión de 4 mm en la piel con un bisturí, por debajo de la parte inferior de la V. Los implantes se extraen utilizando un pequeño fórceps (por ejemplo, mosquito). Los implantes se deben extraer muy suavemente. Esto requerirá más tiempo que la inserción. Los implantes se pueden mellar, cortar o romper durante la extracción. Si la extracción resulta dificultosa, o si no se pueden extraer ambos implantes, se le debe solicitar a la paciente que regrese para una segunda visita después de que el área de la extracción haya cicatrizado. Se debe usar un método de anticoncepción no hormonal hasta que ambos implantes se hayan extraído completamente. Si la paciente desea continuar utilizando el método, se podrá insertar un nuevo juego de implantes Jadelle® a través de la misma incisión, ya sea en la misma dirección o en la dirección opuesta.

Tras la extracción, el embarazo puede ocurrir en cualquier momento

Nueva vía de administración:
Forma de administración
Para uso subcutáneo.

Jadelle® es un método anticonceptivo para uso a largo plazo (hasta cinco años) (consulte la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). Debe informársele a la usuaria que los implantes Jadelle® se pueden extraer en cualquier momento si así lo solicita.

Solo para el dispositivo de inserción Jadelle®:

Un envase de Jadelle® contiene dos implantes estériles envasados en una bolsa. Se requiere capacitación para los procedimientos de inserción y extracción, los que preferentemente deberán ser realizados por un profesional de atención médica, y se deben cumplir minuciosamente las instrucciones dadas. Los implantes se insertan con un trocar estéril descartable justo debajo de la piel.

Importante: El trocar descartable de Jadelle® está previsto para un solo uso únicamente. Después de la inserción, el trocar debe descartarse en un recipiente para objetos cortantes apropiado. En este paso se debe mantener una asepsia estricta. Los implantes se insertan en la cara interna de la parte superior del brazo izquierdo en las mujeres diestras y en el brazo derecho en las mujeres zurdas, aproximadamente, 8 cm por encima del pliegue del codo. Antes de la inserción, se debe limpiar la piel con un antiséptico y se debe anestesiar el área de la inserción. Se realiza una incisión de 2 mm en la piel con un bisturí. Los implantes se colocan

con el trocar en la subdermis, con la forma de una V que se abre hacia la axila. La inserción adecuada facilitará la extracción posterior y provocará una cicatriz mínima. Tras la inserción del segundo implante, los bordes de la incisión se presionan entre sí, se cierran y se vendan.

Se debe advertir a la paciente que debe conservar el área de la incisión seca durante 3 días. Se debe retirar la gasa y el vendaje tan pronto como la incisión haya cicatrizado, normalmente después de 3 a 5 días.

Solo para la versión precargada de Jadelle®:

Un envase de Jadelle® contiene dos implantes estériles precargados dentro de un dispositivo de inserción descartable envasados en un blíster. Se requiere capacitación para los procedimientos de inserción y extracción, los que preferentemente deberán ser realizados por un profesional de la salud, y se deben cumplir minuciosamente las instrucciones dadas. Los implantes se insertan con un dispositivo de inserción estéril descartable justo debajo de la piel.

Importante: Los componentes del dispositivo de inserción están previstos para un solo uso únicamente. Después de la inserción, el dispositivo de inserción debe descartarse en un recipiente para objetos cortantes apropiado.

En este paso se debe mantener una asepsia estricta. Los implantes se insertan en la cara interna de la parte superior del brazo izquierdo en las mujeres diestras y en el brazo derecho en las mujeres zurdas, aproximadamente, 8 cm por encima del pliegue del codo. Antes de la inserción, se debe limpiar la piel con un antiséptico y se debe anestésiar el área de la inserción. Se realiza una incisión de 2 mm en la piel con un bisturí. Los implantes se colocan con el dispositivo de inserción en la subdermis, con la forma de una V que se abre hacia la axila. La inserción adecuada facilitará la extracción posterior y provocará una cicatriz mínima. Tras la inserción del segundo implante, los bordes de la incisión se presionan entre sí, se cierran y se vendan.

Se debe advertir a la paciente que debe conservar el área de la incisión seca durante 3 días. Se debe retirar la gasa y el vendaje tan pronto como la incisión haya cicatrizado, normalmente después de 3 a 5 días.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al levonorgestrel o a cualquier otro componente de Jadelle®.
- Certeza o sospecha de embarazo.
- Trastorno tromboembólico venoso activo.
- Presencia o antecedentes de hepatopatía severa mientras los valores de la función hepática no hayan regresado a la normalidad.
- Presencia o antecedentes de tumores de hígado (benignos o malignos).
- Certeza o sospecha de tumores malignos dependientes de las hormonas sexuales.
- Sangrado vaginal no diagnosticado.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Los ensayos clínicos han mostrado que la eficacia anticonceptiva de los implantes Jadelle® disminuye después del cuarto año de uso. En consecuencia, la extracción de los implantes Jadelle® y su cambio por implantes nuevos se debe considerar después de 4 años de uso, especialmente en las mujeres que pesan más de 60 kg (consulte la sección “Propiedades farmacodinámicas”). La concentración sérica de levonorgestrel es menor al final del uso de los implantes y está inversamente relacionada con el peso corporal.

Los efectos de Jadelle® en los factores de coagulación han variado. En pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica, Jadelle® solamente se debe usar si otros métodos anticonceptivos son inadecuados y después de una evaluación cuidadosa de la relación entre los riesgos y los beneficios. Se han informado eventos adversos tromboembólicos y cardiovasculares en usuarias de otros implantes con levonorgestrel. Se han informado casos de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda en usuarias de otros implantes con levonorgestrel, al igual que en usuarias de cualquier método anticonceptivo hormonal, pero no se ha establecido una relación causal con el método anticonceptivo. En las pacientes que desarrollen enfermedad trombótica o embólica arterial o venosa o en las que se sospechen dichas enfermedades, se deben extraer los implantes Jadelle® (consulte también la sección “Procedimientos quirúrgicos mayores y menores”). Ocurrieron tromboflebitis y flebitis superficial de manera más frecuente en el brazo de la inserción. Algunos casos se han asociado con traumatismo en dicho brazo.

La expulsión de un implante puede ocurrir antes de que la incisión haya cicatrizado si los implantes se insertaron muy cerca de la superficie de la piel o demasiado cerca de la incisión, o cuando el lugar de la inserción está infectado.

Un implante expulsado se debe reemplazar siempre por un implante nuevo y estéril.

Se han publicado informes de desplazamiento ligero de implantes similares con levonorgestrel, la mayoría de los cuales incluyeron cambios menores en la posición de los implantes. Se han recibido informes infrecuentes de desplazamiento significativo (de algunos a varios centímetros). Algunos de esos casos se han asociado con dolor o molestias. En el caso de desplazamiento, posiblemente se tenga que modificar la técnica de extracción, lo que podrá implicar incisiones o visitas adicionales.

Se han observado niveles séricos de lipoproteínas alterados en ensayos clínicos con Jadelle®. Si bien se han detectado disminuciones estadísticamente significativas de colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (high-density lipoprotein, HDL), lipoproteínas de baja densidad (low-density lipoprotein, LDL) y triglicéridos, todos los valores medios han permanecido dentro de los rangos normales. No se ha determinado la trascendencia clínica a largo plazo de estos cambios.

Se debe tener precaución especial al prescribir implantes Jadelle® en pacientes con factores de riesgo reconocidos de enfermedad arterial o cualquier predisposición a desarrollar dicha enfermedad.

Si se desarrolla hipertensión arterial sostenida durante el uso de Jadelle®, o si un aumento significativo de la presión arterial no responde adecuadamente a la terapia antihipertensora, debe interrumpirse el uso de Jadelle®.

Si una paciente desarrolla o tiene antecedentes de migrañas de tipo focal o creciente, o dichas migrañas empeoran durante el uso de Jadelle®, se debe evaluar la situación de manera minuciosa.

Las mujeres que usan lentes de contacto y desarrollan cambios visuales o cambios en la tolerancia de las lentes deben ser evaluadas por un oftalmólogo. Se podrá aconsejar a la paciente que deje de usar lentes de contacto durante un tiempo o completamente.

Se han informado tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina alteradas en las pruebas orales de tolerancia a la glucosa en usuarias de Jadelle® en algunos estudios. Se desconoce la trascendencia clínica de estos hallazgos, pero las

pacientes diabéticas que usan Jadelle® deben ser controladas minuciosamente. Es posible que ocurra un aumento de peso durante el uso de Jadelle®.

Si se desarrolla hepatitis o ictericia colestásicas en una paciente que utiliza Jadelle®, se deben extraer los implantes. Es habitual que ocurra un aumento transitorio leve o moderado de la bilirrubina total sérica al inicio del uso de los implantes. Se ha informado un ligero aumento del riesgo de coleditiasis durante el uso de otros implantes con levonorgestrel de tipo similar. El metabolismo del levonorgestrel puede ser más lento que lo normal en pacientes con deterioro de la función hepática.

También se debe considerar la extracción de Jadelle® en mujeres que presentan depresión significativa, debido a que el síntoma puede estar relacionado con las hormonas. Las mujeres con antecedentes de depresión deben ser controladas minuciosamente, y se debe considerar la extracción de Jadelle® si se desarrollan síntomas claros.

Los anticonceptivos esteroideos pueden causar algún grado de retención de líquido, lo que puede provocar un aumento de peso. Jadelle® se debe prescribir con precaución en pacientes con afecciones que podrían ser agravadas por la retención de líquido, y se debe controlar de cerca su afección durante el uso de Jadelle®.

Se informó hipertensión intracraneal idiopática en raras ocasiones en usuarias de implantes con levonorgestrel. La evidencia se basa en informes aislados únicamente. Este diagnóstico se debe tener en consideración si ocurren cefaleas y/o trastornos visuales persistentes en una mujer que utiliza Jadelle®, en particular si la paciente es obesa o ha aumentado de peso recientemente. Si se diagnostica hipertensión intracraneal idiopática, se debe extraer Jadelle®.

Los implantes Jadelle® afectan el patrón de sangrado menstrual en la mayoría de las mujeres. Se han informado sangrado irregular, prolongado e intermenstrual, manchado y amenorrea. En general, tales irregularidades disminuyen con el uso continuo. Es rara la pérdida significativa de sangre que provoque anemia, y las concentraciones promedio de hemoglobina normalmente aumentan ligeramente en las usuarias de Jadelle®.

Dado que algunas usuarias de Jadelle® experimentan periodos de amenorrea, no se debe confiar en la falta de periodos menstruales como único medio para diagnosticar un embarazo. Se debe realizar una prueba de embarazo cada vez

que se sospeche un embarazo. Seis o más semanas de amenorrea tras un periodo de menstruación regular posiblemente indiquen un embarazo. Los implantes se deben extraer si ocurre un embarazo.

Raramente, ocurren embarazos ectópicos con los implantes con levonorgestrel: con una tasa inferior a 1 por cada 1000 años-mujer. Si una mujer que usa Jadelle® se presenta con dolor en la parte inferior del abdomen o se determina que está embarazada, debe ser examinada para descartar un embarazo ectópico.

Se desarrollan folículos durante el uso de Jadelle®, pero su atresia puede estar retrasada y pueden continuar creciendo más allá del tamaño normal. En la mayoría de las mujeres, tales folículos aumentados de tamaño desaparecerán espontáneamente. No obstante, en raros casos, pueden presentar torsión o ruptura, lo que provoca dolor abdominal. Aún en presencia de síntomas, está indicado un manejo conservador, pero se debe excluir un embarazo ectópico. La necesidad de una intervención quirúrgica es rara.

En algunos raros casos, se han informado enfermedades autoinmunitarias como esclerodermia, lupus eritematoso disseminado (LED) o artritis reumatoide en usuarias de implantes con levonorgestrel. No se ha establecido una relación causal con los implantes que contienen levonorgestrel. Tanto durante el embarazo como durante el uso de esteroides sexuales, se han observado las siguientes afecciones, sin que se confirme una relación con el uso de progestágenos: ictericia colestásica y/o picazón, colelitiasis, síndrome urémico-hemolítico, herpes gestacional y pérdida de la audición asociada con otosclerosis.

Un metanálisis de 54 estudios epidemiológicos informó que existe un riesgo relativo ligeramente mayor ($RR = 1.24$) de diagnóstico de cáncer de mama en mujeres que están usando actualmente anticonceptivos orales combinados (AOC), principalmente con el uso de preparaciones con estrógeno-progestágeno. El exceso de riesgo disminuye gradualmente a lo largo de 10 años tras la interrupción del uso de AOC. Debido a que el cáncer de mama es raro en las mujeres menores de 40 años, el exceso en la cantidad de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOC es pequeño en comparación con el riesgo general de cáncer de mama. El riesgo de que se diagnostique cáncer de mama en las usuarias de anticonceptivos con progestágenos solamente es, posiblemente, de magnitud similar al asociado con los AOC. No obstante, para las preparaciones con progestágenos solamente, la evidencia se basa en poblaciones mucho más pequeñas de usuarias y, por lo tanto, es menos concluyente que para los AOC. Estos estudios no aportan evidencia de la causa. El patrón observado de mayor riesgo puede deberse a un diagnóstico anterior de cáncer de mama en

usuarias de AO, a los efectos biológicos de los AO o a una combinación de ambos factores. Los tipos de cáncer de mama diagnosticados en las mujeres que usaron AOC alguna vez tienden a ser menos clínicamente avanzados que los tipos de cáncer diagnosticados en las mujeres que nunca los usaron.

En raros casos, se han informado tumores hepáticos benignos y, aún más raramente, tumores hepáticos malignos en usuarias de anticonceptivos hormonales. En casos aislados, estos tumores produjeron hemorragias intraabdominales con riesgo de vida. Debe considerarse un tumor hepático en el diagnóstico diferencial ante la presencia de dolor severo en la parte superior del abdomen, agrandamiento del hígado o signos de hemorragia intraabdominal en mujeres que usan Jadelle®.

- No tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los niveles elevados de enzimas CYP3A4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.
- La exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento.

Exploración/Consulta médicas

Antes de iniciar o recomenzar el tratamiento, se deben recabar antecedentes médicos y familiares completos. Se debe medir la presión arterial y se debe realizar un examen físico, guiado por las contraindicaciones y advertencias de uso. También se debe instruir a la mujer para que lea cuidadosamente el prospecto para la usuaria y cumpla con las sugerencias dadas, y para que se comunique con su médico si ocurre algún problema en el área de la inserción. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones se deben basar en las pautas de práctica establecidas y se deben adaptar a cada mujer en forma individual.

El área de la inserción se debe examinar en cada visita de control. Si ocurre sangrado vaginal no diagnosticado, persistente o recurrente, se deben tomar medidas adecuadas para descartar un tumor maligno.

Procedimientos quirúrgicos mayores y menores

Los implantes Jadelle® no contienen estrógeno y, por lo tanto, el uso de Jadelle®, al igual que el de otros anticonceptivos similares, habitualmente, se puede continuar durante los procedimientos quirúrgicos. No obstante, si existe un mayor riesgo de trombosis, se deben considerar medidas profilácticas adecuadas. Debido al riesgo de tromboembolismo, se podrá considerar la extracción de los implantes, ya sea en relación con la cirugía o con la inmovilización prolongada por algún otro motivo.

Instrucciones para la paciente

El envase contiene un prospecto de información para la paciente, a fin de facilitar la explicación de las características de Jadelle® a las pacientes. Se le debe entregar una copia del prospecto a cada paciente. Se le deben explicar minuciosamente a la paciente las ventajas y desventajas de Jadelle®, de otros métodos de anticoncepción y de no usar ningún método anticonceptivo. Además, se debe proporcionar información acerca de la inserción y la extracción de los implantes

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se han informado los siguientes eventos adversos durante ensayos clínicos con Jadelle®:

Eventos adversos muy frecuentes (ocurren en más del 10% de las usuarias): cefalea, nerviosismo, mareos, náuseas, cambios en el sangrado menstrual (sangrado menstrual frecuente, irregular o prolongado; manchado; amenorrea), cervicitis, secreciones vaginales, prurito genital, dolor pélvico, dolor de mamas, aumento de peso.

Lista tabulada de reacciones adversas

Sistema orgánico	Eventos adversos frecuentes >1/100, <1/10	Eventos adversos poco frecuentes >1/1000, <1/100	Eventos adversos raros >1/10000, <1/1000
Psiquiátricos	Cambios en el estado de ánimo, depresión, cambios en la libido		
Sistema nervioso	Migraña		
Cardíacos	Palpitaciones, dolor de pecho		
Vasculares	Hipertensión, venas varicosas		
Respiratorios	Disnea		
Gastrointestinales	Molestias abdominales		
Hepatobiliares	Aumento de la bilirrubina sérica total		
Piel	Acrné, dermatitis por contacto, alopecia, hipertrichosis,		

Sistema orgánico	Eventos adversos frecuentes >1/100, <1/10	Eventos adversos poco frecuentes >1/1000, <1/100	Eventos adversos raros >1/10000, <1/1000
	erupción, prurito, cambio de coloración de la piel		
Renales y urinarios	Síntomas de las vías urinarias		
Sistema reproductor y mamas	Vaginitis, quistes ováricos, nódulos mamarios benignos, secreciones mamarias		
Trastornos generales y del lugar de la administración	Picazón en el lugar de la inserción, dolor generalizado, fatiga, dolor de espalda, pérdida de peso	Moretones en el lugar de la inserción, infección en el lugar del implante	Expulsión del implante, dolor, entumecimiento, hormigueo y formación de cicatrices en el brazo, dificultad para extraer el implante, daño del nervio cubital asociado con la extracción del implante, hiperpigmentación en el lugar del implante

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Es posible que se produzcan la expulsión o el desplazamiento de Jadelle®.

En usuarias de implantes similares con levonorgestrel en varios países, se han observado raramente formación limitada de ampollas, ulceración y descamación. Durante el uso de otros implantes con levonorgestrel de tipo similar, se han informado casos muy raros de hepatitis colestásica, ictericia, bilirrubinemia y complicaciones tromboembólicas.

Nuevas interacciones:

Efectos de la administración de otros medicamentos durante el uso de Jadelle®

Se pueden producir interacciones con fármacos que inducen las enzimas microsomales, que pueden producir un aumento de la depuración de hormonas sexuales y provocar cambios en el perfil de sangrado uterino y/o falla anticonceptiva.

Las mujeres en tratamiento con alguno de estos fármacos deben usar temporalmente un método de barrera además de Jadelle® o elegir otro método de anticoncepción. El método de barrera debe usarse durante el periodo de administración del fármaco concomitante y durante 28 días después de su interrupción.

Ejemplos de sustancias que aumentan la depuración del levonorgestrel (disminución de la eficacia de Jadelle® por inducción enzimática):

Fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazapina, rifampicina, efavirenz, y también posiblemente oxcarbazepina, topiramato, bosentán, felbamato, griseofulvina y productos que contengan hierba de San Juan.

La inducción enzimática ya puede observarse después de algunos días de tratamiento.

La inducción enzimática máxima se observa generalmente en el lapso de algunas semanas. Después de la interrupción de la terapia farmacológica, la inducción enzimática puede mantenerse durante alrededor de 4 semanas.

Ejemplos de sustancias con efectos variables en la depuración del levonorgestrel: Al coadministrarse con hormonas sexuales, muchos inhibidores de la proteasa del VIH/VHC e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de la progestina.

Estos cambios pueden ser clínicamente relevantes en algunos casos.

Sustancias que disminuyen la depuración del levonorgestrel (inhibidores de enzimas)

Los inhibidores fuertes y moderados de la CYP3A4, como los antimicóticos azólicos (por ejemplo, itraconazol, voriconazol, fluconazol), el verapamilo, los macrólidos (por ejemplo, claritromicina, eritromicina), el diltiazem y el jugo de toronja pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la progestina.

Efectos de la administración de Jadelle® durante el uso de otros medicamentos
Jadelle® puede afectar el metabolismo de otros fármacos. De manera acorde, las concentraciones plasmáticas y en tejidos pueden aumentar (por ejemplo, ciclosporina) o disminuir (por ejemplo, lamotrigina).

Otras formas de interacciones

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de determinadas pruebas de laboratorio.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de vía de administración**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto allegado mediante radicado No. 20181110123**
- **Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181110123**

Nueva dosificación: Posología

Sin uso de anticonceptivo hormonal previo (en el último mes)

Jadelle® se debe insertar en el lapso de 7 días desde el inicio del sangrado menstrual. Si los implantes se insertan en cualquier otro momento, se debe descartar la presencia de un embarazo de manera confiable antes de la inserción y se debe utilizar un método anticonceptivo no hormonal adicional durante, al menos, 7 días después de la inserción.

Cambio a partir de un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado [AOC]), un anillo vaginal o un parche transdérmico .

Jadelle® se debe insertar preferentemente el día posterior al último comprimido activo del anticonceptivo oral combinado previo, sino a lo sumo el día posterior al 7.º día del intervalo sin comprimidos o comprimidos de placebo. En caso de que se hayan utilizado un anillo vaginal o un parche transdérmico, Jadelle® se debe insertar preferentemente el día del retiro del último anillo o parche de un envase de un ciclo, o a lo sumo en el momento en que correspondería realizar la próxima aplicación.

Cambio a partir de otro método con progestágenos solamente (minipíldora, inyección, implante) o de un sistema intrauterino (SIU) liberador de progestágenos.

La mujer puede efectuar el cambio cualquier día si se reemplaza la minipíldora, el día de la extracción si se reemplaza otro implante o el SIU, o en el momento en que debe administrarse la siguiente inyección en el caso de que reemplace un inyectable.

Después de un aborto en el primer trimestre
Jadelle® se puede insertar inmediatamente. Cuando esto ocurre, no se necesitan medidas anticonceptivas adicionales.

Después de un parto o un aborto en el segundo trimestre
Jadelle® se puede insertar inmediatamente después de un aborto en el segundo trimestre o de un parto en el caso de mujeres que no están amamantando. Si se inserta después de los 21 días tras el parto, se debe descartar la presencia de un embarazo de manera confiable y se deben tomar precauciones anticonceptivas no hormonales adicionales durante un mínimo de 7 días después de la inserción. Las mujeres que amamantan no deben comenzar a usar el método Jadelle® antes de las seis semanas después del parto

Extracción de Jadelle®

Los implantes Jadelle® se pueden extraer en cualquier momento por motivos médicos o personales, pero se deben extraer, como máximo, después de 5 años a partir de la inserción. Los implantes se pueden extraer en cualquier momento del ciclo menstrual. La pérdida del efecto anticonceptivo se produce prácticamente de inmediato; debe aplicarse otro método anticonceptivo, a menos que se desee el embarazo. Al comenzar la extracción de los implantes, se limpia la piel y se infiltra un anestésico local debajo de los extremos de los implantes. Se hace una incisión de 4 mm en la piel con un bisturí, por debajo de la parte inferior de la V. Los implantes se extraen utilizando un pequeño fórceps (por ejemplo, mosquito). Los implantes se deben extraer muy suavemente. Esto requerirá más tiempo que la inserción. Los implantes se pueden mellar, cortar o romper durante la extracción. Si la extracción resulta dificultosa, o si no se pueden extraer ambos implantes, se le debe solicitar a la paciente que regrese para una segunda visita después de que el área de la extracción haya cicatrizado. Se debe usar un método de anticoncepción no hormonal hasta que ambos implantes se hayan extraído completamente. Si la paciente desea continuar utilizando el método, se podrá insertar un nuevo juego de implantes Jadelle® a través de la misma incisión, ya sea en la misma dirección o en la dirección opuesta.

Tras la extracción, el embarazo puede ocurrir en cualquier momento

Nueva vía de administración:

Forma de administración

Para uso subcutáneo.

Jadelle® es un método anticonceptivo para uso a largo plazo (hasta cinco años) (consulte la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). Debe informársele a la usuaria que los implantes Jadelle® se pueden extraer en cualquier momento si así lo solicita.

Solo para el dispositivo de inserción Jadelle®:

Un envase de Jadelle® contiene dos implantes estériles envasados en una bolsa. Se requiere capacitación para los procedimientos de inserción y extracción, los que preferentemente deberán ser realizados por un profesional de atención médica, y se deben cumplir minuciosamente las instrucciones dadas. Los implantes se insertan con un trocar estéril descartable justo debajo de la piel.

Importante: El trocar descartable de Jadelle® está previsto para un solo uso únicamente. Después de la inserción, el trocar debe descartarse en un recipiente para objetos cortantes apropiado. En este paso se debe mantener una asepsia estricta. Los implantes se insertan en la cara interna de la parte superior del brazo izquierdo en las mujeres diestras y en el brazo derecho en las mujeres zurdas, aproximadamente, 8 cm por encima del pliegue del codo. Antes de la inserción, se debe limpiar la piel con un antiséptico y se debe anestesiar el área de la inserción. Se realiza una incisión de 2 mm en la piel con un bisturí. Los implantes se colocan con el trocar en la subdermis, con la forma de una V que se abre hacia la axila. La inserción adecuada facilitará la extracción posterior y provocará una cicatriz mínima. Tras la inserción del segundo implante, los bordes de la incisión se presionan entre sí, se cierran y se vendan.

Se debe advertir a la paciente que debe conservar el área de la incisión seca durante 3 días. Se debe retirar la gasa y el vendaje tan pronto como la incisión haya cicatrizado, normalmente después de 3 a 5 días.

Solo para la versión precargada de Jadelle®:

Un envase de Jadelle® contiene dos implantes estériles precargados dentro de un dispositivo de inserción descartable envasados en un blíster. Se requiere capacitación para los procedimientos de inserción y extracción, los que preferentemente deberán ser realizados por un profesional de la salud, y se deben cumplir minuciosamente las instrucciones dadas. Los implantes se insertan con un dispositivo de inserción estéril descartable justo debajo de la piel.

Importante: Los componentes del dispositivo de inserción están previstos para un solo uso únicamente. Después de la inserción, el dispositivo de inserción debe descartarse en un recipiente para objetos cortantes apropiado.

En este paso se debe mantener una asepsia estricta. Los implantes se insertan en la cara interna de la parte superior del brazo izquierdo en las mujeres diestras y en el brazo derecho en las mujeres zurdas, aproximadamente, 8 cm por encima del pliegue del codo. Antes de la inserción, se debe limpiar la piel con un antiséptico y se debe anestésiar el área de la inserción. Se realiza una incisión de 2 mm en la piel con un bisturí. Los implantes se colocan con el dispositivo de inserción en la subdermis, con la forma de una V que se abre hacia la axila. La inserción adecuada facilitará la extracción posterior y provocará una cicatriz mínima. Tras la inserción del segundo implante, los bordes de la incisión se presionan entre sí, se cierran y se vendan.

Se debe advertir a la paciente que debe conservar el área de la incisión seca durante 3 días. Se debe retirar la gasa y el vendaje tan pronto como la incisión haya cicatrizado, normalmente después de 3 a 5 días.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- **Hipersensibilidad al levonorgestrel o a cualquier otro componente de Jadelle®.**
- **Certeza o sospecha de embarazo.**
- **Trastorno tromboembólico venoso activo.**
- **Presencia o antecedentes de hepatopatía severa mientras los valores de la función hepática no hayan regresado a la normalidad.**
- **Presencia o antecedentes de tumores de hígado (benignos o malignos).**

- Certeza o sospecha de tumores malignos dependientes de las hormonas sexuales.
- Sangrado vaginal no diagnosticado.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Los ensayos clínicos han mostrado que la eficacia anticonceptiva de los implantes Jadelle® disminuye después del cuarto año de uso. En consecuencia, la extracción de los implantes Jadelle® y su cambio por implantes nuevos se debe considerar después de 4 años de uso, especialmente en las mujeres que pesan más de 60 kg (consulte la sección “Propiedades farmacodinámicas”). La concentración sérica de levonorgestrel es menor al final del uso de los implantes y está inversamente relacionada con el peso corporal.

Los efectos de Jadelle® en los factores de coagulación han variado. En pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica, Jadelle® solamente se debe usar si otros métodos anticonceptivos son inadecuados y después de una evaluación cuidadosa de la relación entre los riesgos y los beneficios. Se han informado eventos adversos tromboembólicos y cardiovasculares en usuarias de otros implantes con levonorgestrel. Se han informado casos de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda en usuarias de otros implantes con levonorgestrel, al igual que en usuarias de cualquier método anticonceptivo hormonal, pero no se ha establecido una relación causal con el método anticonceptivo. En las pacientes que desarrollen enfermedad trombótica o embólica arterial o venosa o en las que se sospechen dichas enfermedades, se deben extraer los implantes Jadelle® (consulte también la sección “Procedimientos quirúrgicos mayores y menores”). Ocurrieron tromboflebitis y flebitis superficial de manera más frecuente en el brazo de la inserción. Algunos casos se han asociado con traumatismo en dicho brazo.

La expulsión de un implante puede ocurrir antes de que la incisión haya cicatrizado si los implantes se insertaron muy cerca de la superficie de la piel o demasiado cerca de la incisión, o cuando el lugar de la inserción está infectado. Un implante expulsado se debe reemplazar siempre por un implante nuevo y estéril.

Se han publicado informes de desplazamiento ligero de implantes similares con levonorgestrel, la mayoría de los cuales incluyeron cambios menores en

la posición de los implantes. Se han recibido informes infrecuentes de desplazamiento significativo (de algunos a varios centímetros). Algunos de esos casos se han asociado con dolor o molestias. En el caso de desplazamiento, posiblemente se tenga que modificar la técnica de extracción, lo que podrá implicar incisiones o visitas adicionales.

Se han observado niveles séricos de lipoproteínas alterados en ensayos clínicos con Jadelle®. Si bien se han detectado disminuciones estadísticamente significativas de colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (high-density lipoprotein, HDL), lipoproteínas de baja densidad (low-density lipoprotein, LDL) y triglicéridos, todos los valores medios han permanecido dentro de los rangos normales. No se ha determinado la trascendencia clínica a largo plazo de estos cambios.

Se debe tener precaución especial al prescribir implantes Jadelle® en pacientes con factores de riesgo reconocidos de enfermedad arterial o cualquier predisposición a desarrollar dicha enfermedad.

Si se desarrolla hipertensión arterial sostenida durante el uso de Jadelle®, o si un aumento significativo de la presión arterial no responde adecuadamente a la terapia antihipertensora, debe interrumpirse el uso de Jadelle®.

Si una paciente desarrolla o tiene antecedentes de migrañas de tipo focal o creciente, o dichas migrañas empeoran durante el uso de Jadelle®, se debe evaluar la situación de manera minuciosa.

Las mujeres que usan lentes de contacto y desarrollan cambios visuales o cambios en la tolerancia de las lentes deben ser evaluadas por un oftalmólogo. Se podrá aconsejar a la paciente que deje de usar lentes de contacto durante un tiempo o completamente.

Se han informado tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina alteradas en las pruebas orales de tolerancia a la glucosa en usuarias de Jadelle® en algunos estudios. Se desconoce la trascendencia clínica de estos hallazgos, pero las pacientes diabéticas que usan Jadelle® deben ser controladas minuciosamente. Es posible que ocurra un aumento de peso durante el uso de Jadelle®.

Si se desarrolla hepatitis o ictericia colestásicas en una paciente que utiliza Jadelle®, se deben extraer los implantes. Es habitual que ocurra un aumento transitorio leve o moderado de la bilirrubina total sérica al inicio del uso de los implantes. Se ha informado un ligero aumento del riesgo de colestiasis durante el uso de otros implantes con levonorgestrel de tipo similar. El metabolismo del levonorgestrel puede ser más lento que lo normal en pacientes con deterioro de la función hepática.

También se debe considerar la extracción de Jadelle® en mujeres que presentan depresión significativa, debido a que el síntoma puede estar relacionado con las hormonas. Las mujeres con antecedentes de depresión deben ser controladas minuciosamente, y se debe considerar la extracción de Jadelle® si se desarrollan síntomas claros.

Los anticonceptivos esteroideos pueden causar algún grado de retención de líquido, lo que puede provocar un aumento de peso. Jadelle® se debe prescribir con precaución en pacientes con afecciones que podrían ser agravadas por la retención de líquido, y se debe controlar de cerca su afección durante el uso de Jadelle®.

Se informó hipertensión intracraneal idiopática en raras ocasiones en usuarias de implantes con levonorgestrel. La evidencia se basa en informes aislados únicamente. Este diagnóstico se debe tener en consideración si ocurren cefaleas y/o trastornos visuales persistentes en una mujer que utiliza Jadelle®, en particular si la paciente es obesa o ha aumentado de peso recientemente. Si se diagnostica hipertensión intracraneal idiopática, se debe extraer Jadelle®.

Los implantes Jadelle® afectan el patrón de sangrado menstrual en la mayoría de las mujeres. Se han informado sangrado irregular, prolongado e intermenstrual, manchado y amenorrea. En general, tales irregularidades disminuyen con el uso continuo. Es rara la pérdida significativa de sangre que provoque anemia, y las concentraciones promedio de hemoglobina normalmente aumentan ligeramente en las usuarias de Jadelle®.

Dado que algunas usuarias de Jadelle® experimentan periodos de amenorrea, no se debe confiar en la falta de periodos menstruales como único medio para diagnosticar un embarazo. Se debe realizar una prueba de embarazo cada vez que se sospeche un embarazo. Seis o más semanas de

amenorrea tras un periodo de menstruación regular posiblemente indiquen un embarazo. Los implantes se deben extraer si ocurre un embarazo.

Raramente, ocurren embarazos ectópicos con los implantes con levonorgestrel: con una tasa inferior a 1 por cada 1000 años-mujer. Si una mujer que usa Jadelle® se presenta con dolor en la parte inferior del abdomen o se determina que está embarazada, debe ser examinada para descartar un embarazo ectópico.

Se desarrollan folículos durante el uso de Jadelle®, pero su atresia puede estar retrasada y pueden continuar creciendo más allá del tamaño normal. En la mayoría de las mujeres, tales folículos aumentados de tamaño desaparecerán espontáneamente. No obstante, en raros casos, pueden presentar torsión o ruptura, lo que provoca dolor abdominal. Aún en presencia de síntomas, está indicado un manejo conservador, pero se debe excluir un embarazo ectópico. La necesidad de una intervención quirúrgica es rara.

En algunos raros casos, se han informado enfermedades autoinmunitarias como esclerodermia, lupus eritematoso diseminado (LED) o artritis reumatoide en usuarias de implantes con levonorgestrel. No se ha establecido una relación causal con los implantes que contienen levonorgestrel. Tanto durante el embarazo como durante el uso de esteroides sexuales, se han observado las siguientes afecciones, sin que se confirme una relación con el uso de progestágenos: ictericia colestásica y/o picazón, colelitiasis, síndrome urémico-hemolítico, herpes gestacional y pérdida de la audición asociada con otosclerosis.

Un metanálisis de 54 estudios epidemiológicos informó que existe un riesgo relativo ligeramente mayor (RR = 1.24) de diagnóstico de cáncer de mama en mujeres que están usando actualmente anticonceptivos orales combinados (AOC), principalmente con el uso de preparaciones con estrógeno-progestágeno. El exceso de riesgo disminuye gradualmente a lo largo de 10 años tras la interrupción del uso de AOC. Debido a que el cáncer de mama es raro en las mujeres menores de 40 años, el exceso en la cantidad de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOC es pequeño en comparación con el riesgo general de cáncer de mama. El riesgo de que se diagnostique cáncer de mama en las usuarias de anticonceptivos con progestágenos solamente es, posiblemente, de magnitud similar al asociado con los AOC. No obstante, para las preparaciones con progestágenos solamente, la evidencia se basa en poblaciones mucho más

pequeñas de usuarias y, por lo tanto, es menos concluyente que para los AOC. Estos estudios no aportan evidencia de la causa. El patrón observado de mayor riesgo puede deberse a un diagnóstico anterior de cáncer de mama en usuarias de AO, a los efectos biológicos de los AO o a una combinación de ambos factores. Los tipos de cáncer de mama diagnosticados en las mujeres que usaron AOC alguna vez tienden a ser menos clínicamente avanzados que los tipos de cáncer diagnosticados en las mujeres que nunca los usaron.

En raros casos, se han informado tumores hepáticos benignos y, aún más raramente, tumores hepáticos malignos en usuarias de anticonceptivos hormonales. En casos aislados, estos tumores produjeron hemorragias intraabdominales con riesgo de vida. Debe considerarse un tumor hepático en el diagnóstico diferencial ante la presencia de dolor severo en la parte superior del abdomen, agrandamiento del hígado o signos de hemorragia intraabdominal en mujeres que usan Jadelle®.

- No tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los niveles elevados de enzimas CYP3A4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.
- La exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento.

Exploración/Consulta médicas

Antes de iniciar o recomenzar el tratamiento, se deben recabar antecedentes médicos y familiares completos. Se debe medir la presión arterial y se debe realizar un examen físico, guiado por las contraindicaciones y advertencias de uso. También se debe instruir a la mujer para que lea cuidadosamente el prospecto para la usuaria y cumpla con las sugerencias dadas, y para que se comunique con su médico si ocurre algún problema en el área de la inserción. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones se deben basar

en las pautas de práctica establecidas y se deben adaptar a cada mujer en forma individual.

El área de la inserción se debe examinar en cada visita de control. Si ocurre sangrado vaginal no diagnosticado, persistente o recurrente, se deben tomar medidas adecuadas para descartar un tumor maligno.

Procedimientos quirúrgicos mayores y menores

Los implantes Jadelle® no contienen estrógeno y, por lo tanto, el uso de Jadelle®, al igual que el de otros anticonceptivos similares, habitualmente, se puede continuar durante los procedimientos quirúrgicos. No obstante, si existe un mayor riesgo de trombosis, se deben considerar medidas profilácticas adecuadas. Debido al riesgo de tromboembolismo, se podrá considerar la extracción de los implantes, ya sea en relación con la cirugía o con la inmovilización prolongada por algún otro motivo.

Instrucciones para la paciente

El envase contiene un prospecto de información para la paciente, a fin de facilitar la explicación de las características de Jadelle® a las pacientes. Se le debe entregar una copia del prospecto a cada paciente. Se le deben explicar minuciosamente a la paciente las ventajas y desventajas de Jadelle®, de otros métodos de anticoncepción y de no usar ningún método anticonceptivo. Además, se debe proporcionar información acerca de la inserción y la extracción de los implantes

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se han informado los siguientes eventos adversos durante ensayos clínicos con Jadelle®:

Eventos adversos muy frecuentes (ocurren en más del 10% de las usuarias): cefalea, nerviosismo, mareos, náuseas, cambios en el sangrado menstrual (sangrado menstrual frecuente, irregular o prolongado; manchado; amenorrea), cervicitis, secreciones vaginales, prurito genital, dolor pélvico, dolor de mamas, aumento de peso.

Lista tabulada de reacciones adversas

Sistema orgánico	Eventos adversos frecuentes >1/100, <1/10	Eventos adversos poco frecuentes >1/1000, <1/100	Eventos adversos raros >1/10000, <1/1000
Psiquiátricos	Cambios en el estado de ánimo, depresión, cambios en la libido		
Sistema nervioso	Migraña		
Cardíacos	Palpitaciones, dolor de pecho		
Vasculares	Hipertensión, venas varicosas		
Respiratorios	Disnea		
Gastrointestinales	Molestias abdominales		
Hepatobiliares	Aumento de la bilirrubina sérica total		
Piel	Acrné, dermatitis por contacto, alopecia, hipertrichosis,		

Sistema orgánico	Eventos adversos frecuentes >1/100, <1/10	Eventos adversos poco frecuentes >1/1000, <1/100	Eventos adversos raros >1/10000, <1/1000
	erupción, prurito, cambio de coloración de la piel		
Renales y urinarios	Síntomas de las vías urinarias		
Sistema reproductor y mamas	Vaginitis, quistes ováricos, nódulos mamarios benignos, secreciones mamarias		
Trastornos generales y del lugar de la administración	Picazón en el lugar de la inserción, dolor generalizado, fatiga, dolor de espalda, pérdida de peso	Moretones en el lugar de la inserción, infección en el lugar del implante	Expulsión del implante, dolor, entumecimiento, hormigueo y formación de cicatrices en el brazo, dificultad para extraer el implante, daño del nervio cubital asociado con la extracción del implante, hiperpigmentación en el lugar del implante

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
Es posible que se produzcan la expulsión o el desplazamiento de Jadelle®.

En usuarias de implantes similares con levonorgestrel en varios países, se han observado raramente formación limitada de ampollas, ulceración y descamación. Durante el uso de otros implantes con levonorgestrel de tipo similar, se han informado casos muy raros de hepatitis colestásica, ictericia, bilirrubinemia y complicaciones tromboembólicas.

Nuevas interacciones:
Efectos de la administración de otros medicamentos durante el uso de Jadelle®
Se pueden producir interacciones con fármacos que inducen las enzimas microsomales, que pueden producir un aumento de la depuración de

hormonas sexuales y provocar cambios en el perfil de sangrado uterino y/o falla anticonceptiva.

Las mujeres en tratamiento con alguno de estos fármacos deben usar temporalmente un método de barrera además de Jadelle® o elegir otro método de anticoncepción. El método de barrera debe usarse durante el periodo de administración del fármaco concomitante y durante 28 días después de su interrupción.

Ejemplos de sustancias que aumentan la depuración del levonorgestrel (disminución de la eficacia de Jadelle® por inducción enzimática):

Fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamazapina, rifampicina, efavirenz, y también posiblemente oxcarbazepina, topiramato, bosentán, felbamato, griseofulvina y productos que contengan hierba de San Juan.

La inducción enzimática ya puede observarse después de algunos días de tratamiento.

La inducción enzimática máxima se observa generalmente en el lapso de algunas semanas. Después de la interrupción de la terapia farmacológica, la inducción enzimática puede mantenerse durante alrededor de 4 semanas.

Ejemplos de sustancias con efectos variables en la depuración del levonorgestrel:

Al coadministrarse con hormonas sexuales, muchos inhibidores de la proteasa del VIH/VHC e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de la progestina.

Estos cambios pueden ser clínicamente relevantes en algunos casos.

Sustancias que disminuyen la depuración del levonorgestrel (inhibidores de enzimas)

Los inhibidores fuertes y moderados de la CYP3A4, como los antimicóticos azólicos (por ejemplo, itraconazol, voriconazol, fluconazol), el verapamilo, los macrólidos (por ejemplo, claritromicina, eritromicina), el diltiazem y el jugo de toronja pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la progestina.

Efectos de la administración de Jadelle® durante el uso de otros medicamentos

Jadelle® puede afectar el metabolismo de otros fármacos. De manera acorde, las concentraciones plasmáticas y en tejidos pueden aumentar (por ejemplo, ciclosporina) o disminuir (por ejemplo, lamotrigina).

Otras formas de interacciones

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de determinadas pruebas de laboratorio.

3.1.9.9. NORSIC® 25 MG TABLETA CUBIERTA

Expediente : 20061107
Radicado : 20181118526
Fecha : 14/06/2018
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición: Cada tableta contiene 25mg de Quetiapina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Esquizofrenia,

Trastorno bipolar incluyendo:

A) episodios maníacos asociados con trastorno bipolar

C) episodios depresivos graves en trastorno bipolar

Prevenir la recurrencia del trastorno bipolar en pacientes cuyo episodio maniaco, mixto o depresivo haya respondido al tratamiento con quetiapina.

Contraindicaciones: Quetiapina está contraindicada en:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Administración concomitante de inhibidores del citocromo p450 3a4, como inhibidores de proteasas de hiv, agentes antifúngicos azólicos, eritromicina, claritromicina y nefazodona.

Advertencias y precauciones:

Embarazo y lactancia:

Fertilidad: no existen datos relevantes disponibles.

Embarazo: quetiapina solo debe utilizarse durante el embarazo si el potencial beneficio justifica los riesgos. No se han demostrado aún la seguridad y eficacia de quetiapina durante el embarazo en humanos. Hasta ahora, no existe evidencia

que indique un daño en las pruebas en animales, pero no se han examinado los posibles efectos sobre el ojo del feto. Después de los embarazos en los que se ingirió quetiapina, se observaron síntomas de abstinencia.

Los neonatos expuestos a antipsicóticos (incluyendo quetiapina) durante el tercer trimestre del embarazo, tienen riesgo de presentar reacciones adversas que incluyen síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia, que pueden variar en severidad y duración después del parto. Han existido reportes de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria, o trastornos de la alimentación. En consecuencia, los neonatos deben ser monitoreados cuidadosamente.

Lactancia: debe aconsejarse a las mujeres que están lactando que eviten la lactancia mientras estén tomando quetiapina. Han existido reportes publicados de excreción de quetiapina en la leche materna de humanos, sin embargo, el grado de excreción no fue consistente.

Debido a que quetiapina tiene varias indicaciones, debe considerarse el perfil de seguridad de quetiapina con respecto al diagnóstico individual de cada paciente y a la dosis que está siendo administrada.

Niños y adolescentes (10 a 17 años de edad):

No se recomienda el uso de quetiapina en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos que apoyen el uso en este grupo de edad.

Los estudios clínicos con quetiapina han mostrado que, además del perfil de seguridad conocido identificado en adultos, ciertos eventos adversos ocurrieron con una frecuencia más alta en niños y adolescentes en comparación con adultos (aumento del apetito, aumento de prolactina sérica y síntomas extrapiramidales), y se identificó uno que no se había observado previamente en estudios en adultos (aumento de la presión arterial). También se han observado cambios en las pruebas de función tiroidea en niños y adolescentes.

Además, no se han estudiado las implicaciones de la seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración más allá de 26 semanas. Se desconocen las implicaciones a largo plazo con respecto al desarrollo cognitivo y del comportamiento.

En estudios clínicos controlados con placebo en niños y adolescentes tratados con quetiapina, quetiapina se asoció con un aumento en la incidencia de síntomas

extrapiramidales (EPS) en comparación con placebo en pacientes tratados para esquizofrenia y manía bipolar.

Suicidio/ pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

La depresión se asocia con mayor riesgo de pensamientos suicidas, auto lesiones y suicidio (eventos relacionados con suicidio). Este riesgo persiste hasta que ocurre una remisión significativa. Debido a que la mejoría podría no presentarse durante las primeras semanas de tratamiento o más, los pacientes deben ser monitoreados estrechamente hasta que dicha mejoría ocurra. Se sabe, en base a la experiencia clínica general, que el riesgo de suicido puede aumentar en las fases tempranas de la recuperación.

Además, los médicos deben considerar el potencial riesgo de eventos relacionados con suicidio después de la suspensión abrupta del tratamiento con quetiapina, debido a los factores de riesgo conocidos de la enfermedad que está siendo tratada.

Otras condiciones psiquiátricas para las cuales se prescribe quetiapina, pueden asociarse también con mayor riesgo de eventos relacionados con suicidio. Además, estas condiciones pueden ser co-mórbidas con episodios depresivos graves. Por lo tanto, al tratar pacientes con otros trastornos psiquiátricos, deben tomarse las mismas precauciones que se consideran al tratar pacientes con episodios depresivos graves.

Se sabe que los pacientes con historia de eventos relacionados con suicidio, o aquellos que exhiben un grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento, tienen mayor riesgo de pensamientos suicidas o de intentos suicidas, por lo que deben recibir un monitoreo adecuado durante el tratamiento. Un meta análisis realizado en estudios clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, mostró un mayor riesgo de comportamiento suicida con los antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años de edad.

El tratamiento farmacológico debe ir acompañado de la supervisión estrecha de los pacientes, en particular de aquellos con alto riesgo, especialmente durante las fases tempranas del tratamiento, y después de realizar cambios a la dosis. Los pacientes (y sus cuidadores) deben ser advertidos sobre la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, comportamiento suicida o pensamientos suicidas, así como cambios inusuales del comportamiento, y buscar atención médica de inmediato si se presentan estos síntomas.

En los estudios controlados con placebo a corto plazo en pacientes con episodios depresivos graves en trastorno bipolar, se observó mayor riesgo de eventos relacionados con suicidio en adultos jóvenes (menores de 25 años de edad) que fueron tratados con quetiapina en comparación con aquellos tratados con placebo (3.0% vs. 0%, respectivamente).

Síntomas extrapiramidales:

En estudios clínicos controlados con placebo realizados en pacientes adultos tratados con quetiapina, ésta se asoció con mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (eps) en comparación con placebo, en pacientes tratados por episodios depresivos graves en trastorno bipolar.

El uso de quetiapina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetiva no placentera o estresante, y la necesidad de moverse, comúnmente acompañada por incapacidad de sentarse o estar de pie sin moverse. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, aumentar la dosis puede ser perjudicial.

Disquinesia tardía:

Si aparecen signos y síntomas de disquinesia tardía, debe considerarse disminuir o suspender la dosis de quetiapina. Los síntomas de disquinesia tardía pueden empeorar o incluso aparecer después de suspender el tratamiento.

- somnolencia:

El tratamiento con quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, como sedación o caídas. La somnolencia usualmente ocurre durante las dos primeras semanas de tratamiento, y generalmente se resuelve administrando quetiapina sin interrupción. En estudios clínicos realizados para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar, el inicio generalmente fue en los primeros 3 días de tratamiento, y en su mayoría fue de intensidad leve a moderada. Los pacientes con depresión bipolar que experimentan somnolencia de intensidad severa, pueden requerir un contacto más frecuente por un mínimo de 2 semanas desde el inicio de la somnolencia, o hasta que los síntomas mejoren, y debe considerarse suspender el tratamiento.

- mareo:

El tratamiento con quetiapina también se ha asociado con hipotensión ortostática y mareo relacionado, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope el cual, al igual

que la somnolencia, usualmente inicia durante el periodo inicial de aumento de la dosis. Esto podría aumentar la ocurrencia de lesiones accidentales (caídas), especialmente en ancianos. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos sobre esto hasta que estén familiarizados con los efectos potenciales del medicamento.

Enfermedad cardiovascular:

Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular, u otras condiciones que predispongan a hipotensión.

Quetiapina puede inducir hipotensión ortostática, especialmente durante el periodo inicial de aumento de la dosis, por lo que debe considerarse disminuir la dosis o utilizar un aumento más gradual si esto ocurre. Puede considerarse un régimen de aumento más lento en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

- prolongación del qt:

En estudios clínicos y con el uso según el calendario de dosificación recomendado, quetiapina no se asoció con un aumento persistente de los intervalos qt absolutos. En la experiencia post comercialización, se reportó prolongación del qt con quetiapina a dosis terapéuticas y con sobredosis. Al igual que con otros antipsicóticos, debe tenerse precaución cuando se prescribe quetiapina en pacientes con enfermedad cardiovascular o con historia familiar de prolongación del qt. También debe tenerse precaución al prescribir quetiapina con medicamentos que se sabe aumentan el intervalo qt, o con neurolépticos concomitantes, especialmente en ancianos, en pacientes con síndrome qt congénito largo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipocalemia y/o hipomagnesemia.

Crisis convulsivas:

En estudios clínico controlados, no se observó diferencia en la incidencia de crisis convulsivas en los pacientes tratados con quetiapina o placebo. No existen datos sobre la incidencia de crisis convulsivas en pacientes con historia de un trastorno convulsivo. Al igual que con otros antipsicóticos, se recomienda precaución al tratar pacientes con historia de crisis convulsivas.

Síndrome neuroléptico maligno:

El síndrome neuroléptico maligno se ha asociado con el tratamiento anti psicótico, incluyendo quetiapina. Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, estado mental alterado, rigidez muscular, inestabilidad autonómica, y aumento de creatina fosfoquinasa. En tales casos, debe suspenderse quetiapina e iniciar el tratamiento médico apropiado.

Neutropenia severa:

Se ha reportado con poca frecuencia neutropenia severa (conteo de neutrófilos $<0.5 \times 10^9/l$) en los estudios clínicos realizados con quetiapina. La mayoría de los casos de neutropenia severa han ocurrido en el lapso de un par de meses después de iniciar el tratamiento con quetiapina. No se observó una relación aparente con la dosis. Durante la experiencia post comercialización, después de suspender el tratamiento con quetiapina, se resuelve la leucopenia y/o la neutropenia. Los posibles factores de riesgo para neutropenia incluyen conteo bajo preexistente de leucocitos (wbc) e historia de neutropenia inducida por fármacos. Quetiapina debe suspenderse en pacientes con conteo de neutrófilos $<1.0 \times 10^9/l$. Los pacientes deben ser vigilados en cuanto a signos y síntomas de infección, y debe darse seguimiento a los conteos de neutrófilos (hasta que estén por arriba de $1.5 \times 10^9/l$).

Uso concomitante de inductores de las enzimas hepáticas:

El uso concomitante de quetiapina con inductores potentes de las enzimas hepáticas como carbamazepina o fenitoína, disminuye sustancialmente las concentraciones plasmáticas de quetiapina, lo cual podría afectar la eficacia del tratamiento con quetiapina. En pacientes que están recibiendo un inductor de enzimas hepáticas, solo debe iniciarse quetiapina si el médico considera que los beneficios de quetiapina sobrepasan el riesgo de suspender el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que cualquier cambio realizado al inductor sea gradual, y si es necesario, que se reemplace con un no inductor (ej., valproato de sodio).

Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento.

Ganancia de peso:

Se ha reportado ganancia de peso en pacientes que han sido tratados con quetiapina, y esto debe monitorearse y manejarse según sea clínicamente adecuado, y de acuerdo con los lineamientos utilizados para antipsicóticos.

Hiperglucemia:

Se ha reportado en raras ocasiones hiperglucemia y/o desarrollo o exacerbación de diabetes, asociada ocasionalmente con cetoacidosis o coma, incluyendo algunos casos fatales. En algunos casos, se ha reportado un aumento previo del peso corporal, el cual podría ser un factor predisponente. Se aconseja un monitoreo clínico adecuado de acuerdo con los lineamientos utilizados para antipsicóticos. Los pacientes tratados con cualquier agente anti psicótico, incluyendo quetiapina, deben ser vigilados buscando signos y síntomas de

hiperglucemia (como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad), y los pacientes con diabetes mellitus o factores de riesgo para diabetes mellitus, deben ser monitoreados regularmente vigilando si empeora el control de la glucosa. El peso debe ser monitoreado de forma regular.

Lípidos:

Se han observado aumentos de triglicéridos, colesterol ldl y colesterol total, así como disminuciones del colesterol hdl, en estudios clínicos con quetiapina. Los cambios en los lípidos deben manejarse según esté indicado clínicamente.

Riesgo metabólico:

Debido a los cambios observados en los estudios clínicos en cuanto al peso, la glucosa en sangre y los lípidos, los pacientes (incluyendo aquellos con valores normales en la basal), pueden experimentar empeoramiento del perfil de riesgo metabólico, el cual debe manejarse según sea clínicamente adecuado.

Retiro: se han descrito síntomas de abstinencia agudos como insomnio, náusea, cefalea, diarrea, vómito, mareo e irritabilidad, después de la suspensión abrupta de quetiapina. La incidencia de estas reacciones disminuye de forma significativa 1 semana después de suspender el fármaco. Se aconseja un retiro gradual durante un periodo de al menos una a dos semanas.

Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia: quetiapina no está aprobada para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia. Se ha observado un riesgo aproximadamente 3 veces mayor de eventos adversos cerebrovasculares en los estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo en la población con demencia con algunos antipsicóticos atípicos. Se desconoce el mecanismo que ocasiona este aumento del riesgo. No puede excluirse un mayor riesgo con otros antipsicóticos u otras poblaciones de pacientes. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para accidente cerebrovascular.

En un meta análisis de antipsicóticos atípicos, se ha reportado que los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia, tienen mayor riesgo de muerte en comparación con placebo. Sin embargo, en dos estudios de 10 semanas controlados con placebo de quetiapina en la misma población de pacientes (n= 710; edad media: 83 años; rango: 56-99 años), la incidencia de mortalidad en los pacientes tratados con quetiapina fue de 5.5% versus 3.2% en el grupo placebo. Los pacientes de estos estudios murieron por varias causas que fueron consistentes con lo esperado para esta población. Estos datos no establecen una

relación causal entre el tratamiento con quetiapina y la ocurrencia de muerte en pacientes ancianos con demencia.

No se han evaluado la eficacia y la seguridad en pacientes mayores de 65 años con episodios depresivos en el escenario del trastorno bipolar.

Efectos hepáticos. Si se desarrolla ictericia, quetiapina debe suspenderse.
Disfagia. Se ha reportado disfagia con quetiapina. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración. Se observó un aumento en la tasa de disfagia con quetiapina vs. Placebo en los estudios clínicos realizados en depresión bipolar.

Tromboembolia venosa (TEV)

Se han reportado casos de tromboembolia venosa (TEV) con los fármacos antipsicóticos. Debido a que los pacientes tratados con antipsicóticos comúnmente presentan factores de riesgo adquiridos para TEV, deben identificarse todos los posibles factores de riesgo para TEV antes y durante el tratamiento con quetiapina, así como tomar todas las medidas preventivas.

Pancreatitis. se ha reportado pancreatitis en los estudios clínicos y durante la experiencia post comercialización. En los últimos reportes post comercialización, al tiempo que no todos los casos fueron confusos por los factores de riesgo, muchos pacientes presentaban factores de riesgo que se sabe se asocian con pancreatitis, como aumento de triglicéridos, cálculos en vesícula biliar, y consumo de alcohol.

Combinación con valproato semisódico o litio. Los datos de quetiapina combinada con valproato semisódico o litio en episodios maniacos agudos de moderados a severos son limitados; sin embargo, el tratamiento combinado fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3.

Aumento de las transaminasas séricas. Se han observado aumentos asintomáticos (cambio desde normal a $> 3x$ uln en cualquier momento) de los niveles de transaminasas séricas (ALT, AST) o de gamma GT en algunos pacientes que recibieron quetiapina. Estos aumentos usualmente fueron reversibles al continuar el tratamiento con quetiapina.

Disnea y palpitations. Ocurrieron reportes de disnea y palpitations en el escenario de taquicardia, mareo, hipotensión ortostática, y/o enfermedad cardiaca/respiratoria subyacente.

Lactosa: este producto contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia de lactasa de lapp o malabsorción de glucosa galactosa, no deben tomar este medicamento.

Capacidad para realizar tareas que requieren juicio, habilidades motoras o cognitivas:

Debe advertirse a los pacientes que no manejen ni operen maquinaria, hasta que se conozca la susceptibilidad individual. Debido a sus efectos primarios sobre el sistema nervioso central, quetiapina puede afectar las actividades que requieren alerta mental.

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 0.2 de 11-Jun-2018
- Información para prescripción Versión 0.2 de 11-Jun-2018

Nueva dosificación:
Posología y forma de administración
Vía oral.

Existen regímenes de dosificación diferentes para cada indicación. Por tanto, se debe asegurar que los pacientes reciban una clara información sobre la dosificación adecuada para su enfermedad. Quetiapina puede ser administrada con o sin alimentos.

Adultos:

Para el tratamiento de la esquizofrenia

Para el tratamiento de la esquizofrenia, quetiapina debe ser administrada dos veces al día. La dosis diaria total durante los cuatro primeros días de tratamiento es 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3) y 300 mg (día 4). A partir del cuarto día, la dosis se titulará a la dosis efectiva usual de 300 a 450 mg/día.

Dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente, la dosis se puede ajustar dentro del rango de 150 a 750 mg/día.

Para el tratamiento de los episodios maníacos moderados a graves en el trastorno bipolar

Para el tratamiento de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar, quetiapina debe ser administrada dos veces al día. La dosis diaria total para los cuatro primeros días de tratamiento es 100 mg (día 1), 200 mg (día 2), 300 mg (día 3) y 400 mg (día 4). Los ajustes posológicos posteriores hasta 800 mg/día en el día 6 deben realizarse mediante incrementos no superiores a 200 mg/día.

La dosis puede ajustarse dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente dentro del rango de 200 a 800 mg/día. La dosis efectiva usual está en el rango de 400 a 800 mg/día.

Confidential Norsic® Comprimidos recubiertos

Para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar

Para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, quetiapina se debe administrar una vez al acostarse. La dosis diaria total durante los cuatro primeros días de tratamiento es 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3) y 300 mg (día 4). La dosis diaria recomendada es de 300 mg. En los ensayos clínicos, no se observó un beneficio adicional en el grupo de 600 mg en comparación con el grupo de 300 mg (ver sección 5.1). Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 600 mg. Las dosis superiores a 300 mg deben ser iniciadas por médicos con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar. En algunos pacientes, en casos de problemas de tolerancia, los ensayos clínicos han indicado que se puede considerar una reducción de la dosis hasta un mínimo de 200 mg.

Para la prevención de la recurrencia en el trastorno bipolar

Para la prevención de la recurrencia de los episodios maníacos, mixtos o depresivos en el trastorno bipolar, los pacientes que han respondido a quetiapina en el tratamiento agudo del trastorno bipolar deben continuar el tratamiento con la misma dosis. Se puede ajustar la dosis dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente, dentro del rango de 300 a 800 mg/día administrados dos veces al día. Es importante que para el tratamiento de mantenimiento se utilice la dosis efectiva más baja.

Pacientes de edad avanzada

Como con otros antipsicóticos, quetiapina deberá emplearse con precaución en ancianos, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. La velocidad de ajuste de dosis puede necesitar ser más lenta y la dosis terapéutica diaria menor que la empleada en pacientes más jóvenes, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente. El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se redujo en un 30%-50% en sujetos ancianos en comparación con pacientes más jóvenes.

No se ha evaluado la eficacia y seguridad en pacientes mayores de 65 años con episodios depresivos en el marco del trastorno bipolar.

Alteración renal

No se requiere ajuste posológico en pacientes con alteración renal.

Pacientes con Alteración hepática:

Quetiapina se metaboliza extensamente por el hígado; por tanto, quetiapina se empleará con precaución en pacientes con alteración hepática conocida, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. Los pacientes con alteración hepática conocida deberán iniciar el tratamiento con 25 mg/día. La dosis se aumentará diariamente en incrementos de 25-50 mg/día hasta una dosis efectiva, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente.

Niños y adolescentes

No está recomendado para el uso en niños ni adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos que avalen su uso en este grupo de edad.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Norsic® está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de producto.
- Embarazo.
- Lactancia.
- Pacientes menores de 18 años.
- Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento.
- Está contraindicada la administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4, tales como inhibidores de las proteasas del VIH, agentes antifúngicos de tipo azol, eritromicina, claritromicina y nefazodona.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Dado que Norsic® tiene varias indicaciones, debe considerarse el perfil de seguridad con respecto al diagnóstico individual del paciente y a la dosis administrada.

Su venta debe ser bajo fórmula médica y debe usarse bajo estricta vigilancia médica

Niños y adolescentes (de 10 a 17 años de edad)

Quetiapina no está recomendada para el uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para avalar su uso en este grupo de edad. Los ensayos clínicos han demostrado que además del conocido perfil de seguridad identificado en adultos (ver sección 4.8.), ciertos acontecimientos adversos se produjeron con una mayor frecuencia en niños y adolescentes en comparación con los adultos (aumento del apetito, elevaciones de la prolactina sérica, vómitos, rinitis y síncope), o podrían tener diferentes implicaciones en niños y adolescentes (síntomas extrapiramidales e irritabilidad) y se identificó uno que no se había observado previamente en los estudios en adultos (aumentos de la presión arterial). Se han observado también cambios en las pruebas de la función tiroidea en niños y adolescentes.

Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

En los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes niños y adolescentes, quetiapina se asoció con una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados para la esquizofrenia, manía bipolar y depresión bipolar.

Suicidio/pensamientos de suicidio o empeoramiento clínico

La depresión en el trastorno bipolar se asocia a un aumento del riesgo de pensamientos de suicidio, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Puesto que la mejoría podría no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe controlar estrechamente a los pacientes hasta que se produzca tal mejoría. Es común en la práctica clínica que el riesgo de suicidio pueda aumentar en las fases iniciales de la recuperación.

Además, los médicos deben considerar el posible riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio tras la suspensión brusca del tratamiento con

quetiapina, debido a los conocidos factores de riesgo para la enfermedad en tratamiento.

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe quetiapina pueden también estar asociadas con un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas enfermedades pueden ser comórbidas con los episodios depresivos mayores. Por tanto, las mismas precauciones que se toman cuando se trata a pacientes con episodios depresivos mayores deben tomarse cuando se trate a pacientes con otras enfermedades psiquiátricas.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio, o los que presentan un grado significativo de ideación suicida antes del comienzo del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo que deben controlarse cuidadosamente durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con los antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

El tratamiento farmacológico se debe acompañar de una estrecha supervisión de los pacientes y, en particular de los de alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y en cambios posteriores de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar inmediatamente asesoramiento médico si se presentan estos síntomas.

En estudios clínicos, a corto plazo, controlados con placebo de pacientes con episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, se observó un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) que fueron tratados con quetiapina en comparación con los tratados con placebo (3,0% frente a 0%, respectivamente).

Riesgo metabólico

Dado el riesgo observado de empeoramiento en su perfil metabólico, incluyendo cambios en el peso, glucosa en sangre (ver hiperglucemia) y lípidos, lo cual fue observado en estudios clínicos, los parámetros metabólicos de los pacientes se deben evaluar al momento de inicio del tratamiento, y los cambios en estos parámetros se deben controlar regularmente durante el transcurso del tratamiento.

Un empeoramiento de estos parámetros se debe controlar de una forma clínicamente apropiada

Síntomas extrapiramidales

En ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes adultos, quetiapina se asoció con un aumento en la incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar.

El uso de quetiapina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiada y la necesidad de moverse a menudo acompañada por una incapacidad para sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, un aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Discinesia tardía

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con quetiapina. Los síntomas de discinesia tardía pueden empeorar o incluso aparecer tras la interrupción del tratamiento.

Somnolencia y mareo

El tratamiento con quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, tales como sedación. En ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar, su comienzo tuvo lugar por lo general en los 3 primeros días de tratamiento y fue predominantemente de intensidad leve a moderada. Los pacientes con depresión bipolar que experimenten somnolencia de intensidad fuerte podrían requerir un contacto más frecuente durante un mínimo de 2 semanas desde el comienzo de la somnolencia, o hasta que mejoren los síntomas y podría ser necesario que se considerara la discontinuación del tratamiento.

Hipotensión ortostática

El tratamiento con quetiapina se ha relacionado con hipotensión ortostática y mareo asociado que, como la somnolencia, tiene comienzo normalmente durante el período inicial de aumento de la dosis. Esto podría aumentar la aparición de lesiones accidentales (caídas), especialmente en los pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, debe advertirse a los pacientes de que actúen con precaución hasta que se familiaricen con los posibles efectos de la medicación.

Quetiapina se debe emplear con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones que predispongan a hipotensión. Quetiapina puede inducir hipotensión ortostática, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis y, por lo tanto, si esto ocurre, se debe considerar una reducción de la dosis o una titulación más gradual. Se puede considerar una pauta de titulación más lenta en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

Síndrome de apnea del sueño

Se ha comunicado síndrome de apnea del sueño en pacientes que utilizan quetiapina. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben de forma concomitante depresores del sistema nervioso central y que tienen antecedentes o riesgo de apnea del sueño, como aquellos con sobrepeso/obesos o que son varones.

Convulsiones

En ensayos clínicos controlados, no existió diferencia en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con quetiapina o con placebo. No se dispone de datos sobre la incidencia de convulsiones en pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo. Como con otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se traten pacientes con antecedentes de convulsiones.

Síndrome neuroléptico maligno

El síndrome neuroléptico maligno se ha asociado al tratamiento con antipsicóticos, incluyendo quetiapina. Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, estado mental alterado, rigidez muscular, inestabilidad autonómica y aumento de creatina-fosfocinasa. En tal caso, se debe interrumpir el tratamiento con quetiapina y se debe proporcionar el tratamiento médico apropiado.

Neutropenia grave y agranulocitosis

En los ensayos clínicos con quetiapina se ha notificado neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/L$). La mayoría de los casos de neutropenia grave han tenido lugar en los dos primeros meses tras el comienzo del tratamiento con quetiapina. No hubo una relación evidente con la dosis. Durante la experiencia de post-comercialización, algunos casos fueron mortales. Los posibles factores de riesgo para la neutropenia incluyen un recuento bajo preexistente de glóbulos blancos (RGB) y antecedentes de neutropenia inducida por medicamentos. Sin embargo algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo pre-existentes. Se debe interrumpir la administración de quetiapina en pacientes con

un recuento de neutrófilos $<1,0 \times 10^9/L$. Se debe observar a los pacientes en cuanto a la aparición de signos y síntomas de infección y se debe realizar un seguimiento de los recuentos de neutrófilos (hasta que superen $1,5 \times 10^9/L$).

Se debe considerar la posibilidad de neutropenia en pacientes que presenten infección o fiebre, particularmente en ausencia de factor(es) de predisposición obvios, y se debe controlar de manera clínicamente apropiada.

Se debe advertir a los pacientes de que informen inmediatamente sobre la aparición de signos/síntomas consistentes con agranulocitosis o infección (por ejemplo fiebre, debilidad, letargo o dolor de garganta), en cualquier momento durante el tratamiento con quetiapina. Estos pacientes deben tener un RGB y conseguir un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de inmediato, especialmente en ausencia de factores de predisposición.

Efectos anticolinérgicos (muscarínicos)

Norquetiapina, un metabolito de quetiapina, tiene afinidad, de moderada a alta, a varios subtipos de receptores muscarínicos. Esto contribuye a RAs que reflejan efectos anticolinérgicos cuando se utiliza quetiapina a las dosis recomendadas, cuando se utiliza en forma concomitante con otros medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos y en casos de sobredosis. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes en tratamiento con medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos (muscarínicos).

Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con diagnóstico actual o con antecedentes de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente significativa, obstrucción intestinal o condiciones relacionadas, presión intraocular elevada o glaucoma de ángulo estrecho

Interacciones

El empleo concomitante de quetiapina con un inductor potente de enzimas hepáticas, tal como carbamazepina o fenitoína, disminuye sustancialmente las concentraciones plasmáticas de quetiapina, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina se deberá iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

Peso

Se ha notificado aumento de peso en pacientes que han sido tratados con quetiapina, y deben ser supervisados realizándose un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos.

Hiperglucemia

Raramente se ha notificado hiperglucemia y/o desarrollo o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada con cetoacidosis o coma, incluyendo algunos casos mortales. En algunos casos, se ha notificado un aumento previo del peso corporal que puede ser un factor predisponente. Se aconseja un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos. En pacientes tratados con cualquier agente antipsicótico incluida la quetiapina, deben observarse los signos y síntomas de hiperglucemia, (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad); en los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para la diabetes mellitus debe controlarse regularmente el empeoramiento del control de glucosa. Debe controlarse regularmente el peso.

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar una diabetes pre-existente o de producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia.

Lípidos

Se han observado aumentos de triglicéridos, colesterol LDL y total, y disminución de colesterol HDL en ensayos clínicos con quetiapina. Se deben controlar los cambios de lípidos de una manera clínicamente apropiada.

Riesgo metabólico

Dados los cambios en el peso, glucosa en sangre (ver hiperglucemia) y lípidos observados en los estudios clínicos, podría haber un posible empeoramiento del perfil de riesgo metabólico en algunos pacientes, lo que debe ser controlado de una forma clínicamente apropiada.

Prolongación del QT

En los ensayos clínicos y cuando se emplea de acuerdo a la información incluida en la Ficha Técnica, quetiapina no se asoció a un aumento persistente en los intervalos absolutos de QT. En la postcomercialización, se notificó prolongación del QT con quetiapina a dosis terapéuticas y en caso de sobredosis. Como con otros antipsicóticos, se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina en pacientes con enfermedad cardiovascular o antecedentes familiares de prolongación del QT. También se debe tener precaución cuando se prescriba

quetiapina con medicamentos que se sabe aumentan el intervalo QT o con neurolépticos de forma concomitante, especialmente en ancianos, en pacientes con síndrome congénito de QT largo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia.

Cardiomiopatía y miocarditis

Se han notificado cardiomiopatía y miocarditis en ensayos clínicos y durante la experiencia de post-comercialización, aunque no se ha establecido una relación causal. El tratamiento con quetiapina se debe reevaluar en pacientes con sospecha de cardiomiopatía o miocarditis.

Retirada

Tras la suspensión brusca del tratamiento con quetiapina, se han descrito síntomas de retirada agudos tales como insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo e irritabilidad. Se aconseja una retirada gradual del tratamiento durante un período de al menos una a dos semanas.

Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia

Quetiapina no está aprobada para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia.

Con algunos antipsicóticos atípicos, en ensayos aleatorizados controlados con placebo realizados en población de pacientes con demencia, se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces en el riesgo de aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares. Se desconoce el mecanismo para este aumento del riesgo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos o para otras poblaciones de pacientes. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

En un meta-análisis de antipsicóticos atípicos, se ha notificado que los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia presentan un mayor riesgo de muerte en comparación con placebo. Sin embargo, en dos estudios con quetiapina controlados con placebo de 10 semanas de duración en la misma población de pacientes (n=710; edad media: 83 años; intervalo: 56-99 años) la incidencia de mortalidad en pacientes tratados con quetiapina fue del 5,5% frente al 3,2% en el grupo de placebo.

Los pacientes de estos ensayos fallecieron debido a diferentes causas acordes con las expectativas para esta población. Estos datos no establecen una relación

causal entre el tratamiento con quetiapina y el fallecimiento de pacientes ancianos con demencia.

Disfagia

Se ha notificado disfagia con quetiapina. Se debe utilizar quetiapina con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Estreñimiento y obstrucción intestinal

El estreñimiento representa un factor de riesgo de obstrucción intestinal. Ha habido notificaciones de estreñimiento y obstrucción intestinal con quetiapina. Esto incluye informes mortales en pacientes que tienen un alto riesgo de obstrucción intestinal, incluyendo aquellos que reciben múltiples tratamientos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal y/o pueden no presentar síntomas de estreñimiento. Los pacientes con obstrucción intestinal/ileo se deben controlar con una monitorización estrecha y atención de urgencia.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Ya que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con quetiapina y llevar a cabo las medidas preventivas.

Pancreatitis

Se ha notificado pancreatitis en ensayos clínicos y durante la experiencia de post-comercialización. Entre los informes posteriores a la comercialización, aunque no en todos los casos los pacientes presentaban factores de riesgo, muchos de ellos tenían factores que se sabe están asociados con pancreatitis tales como aumento de triglicéridos, cálculos biliares y consumo de alcohol.

Información adicional

Los datos de quetiapina en combinación con valproato de semisodio o litio en los episodios maníacos agudos moderados a graves son limitados; sin embargo, el tratamiento en combinación fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3.

Uso indebido y abuso

Se han notificado casos de uso indebido y abuso. Se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina a pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Lactosa

Los comprimidos de Norsic® contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, de insuficiencia de lactasa de lapp o de malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Norsic® 100mg contiene colorante amarillo FD&C N° 6 (C.I. 15.985; E-110) como excipiente. Puede causar reacciones de tipo alérgico, incluido asma especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetil salicílico.

Impotencia sexual

Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma informar al médico tratante.

Fertilidad, Embarazo y lactancia

Embarazo

Primer trimestre

La moderada cantidad de datos publicados sobre embarazos de riesgo (por ejemplo entre 300-1000 resultados de embarazos) incluidas notificaciones individuales y algunos estudios observacionales, no sugieren un aumento del riesgo de malformaciones debido al tratamiento. Sin embargo, basándose en todos los datos actuales, no se puede extraer una conclusión definitiva. Los estudios con animales han demostrado toxicidad reproductiva. Por tanto, quetiapina sólo se debe utilizar durante el embarazo si los beneficios justifican los riesgos potenciales.

Tercer trimestre

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (incluyendo quetiapina) durante el tercer trimestre del embarazo presentan riesgo de reacciones adversas incluyendo síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras el parto. Ha habido notificaciones de agitación, hipertensión, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria, o trastorno alimenticio. En consecuencia, los recién nacidos deben ser estrechamente supervisados.

Lactancia

En base a los datos muy limitados de los informes publicados sobre la excreción de quetiapina en la leche humana, la excreción de quetiapina a dosis terapéuticas parece ser inconsistente. Debido a la falta de datos sólidos, se debe tomar una decisión de interrumpir la lactancia o para interrumpir el tratamiento con

quetiapina, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer

Fertilidad

Los efectos de quetiapina en la fertilidad humana no se han evaluado. Se han observado efectos relacionados con la elevación de niveles de prolactina en ratas, aunque estos no son directamente relevantes para los humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Teniendo en cuenta sus efectos principales sobre el sistema nervioso central, quetiapina puede interferir con actividades que requieran alerta mental. Por tanto, se deberá aconsejar a los pacientes que no conduzcan o utilicen maquinaria hasta que se conozca la susceptibilidad individual.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) más frecuentemente notificadas con quetiapina ($\geq 10\%$) son somnolencia, mareo, sequedad de boca, dolor de cabeza, síntomas de retirada (discontinuación), elevación de los niveles de triglicéridos séricos, elevación del colesterol total (predominantemente de colesterol LDL), disminución del colesterol HDL, aumento de peso, disminución de la hemoglobina y síntomas extrapiramidales.

Las incidencias de las RAMs asociadas al tratamiento con quetiapina, se tabulan a continuación (Tabla 1) según el formato recomendado por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS Grupo de Trabajo III; 1995).

Tabla 1 RAMs asociadas al tratamiento con quetiapina

Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la forma siguiente:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) y muy raros ($< 1/10.000$).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Disminución de la hemoglobina ²³
Frecuentes:	Leucopenia ^{1,29} , disminución del recuento de neutrófilos, aumento de eosinófilos ²⁸
Poco frecuentes:	Neutropenia, trombocitopenia, anemia, disminución del recuento de plaquetas ¹⁴
Raros:	Agranulocitosis ²⁷
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes:	Hipersensibilidad (incluyendo reacciones alérgicas en la piel)
Muy raros:	Reacción anafiláctica ⁹
Trastornos endocrinos	
Frecuentes:	Hiperprolactinemia ¹⁶ , disminución de T ₄ total ²⁵ , descenso de T ₄ libre ²⁵ , disminución de T ₃ total ²⁵ , aumento de TSH ²⁵
Poco frecuentes:	Disminución de T ₃ libre ²⁵ , hipotiroidismo ²²
Muy raros:	Secreción inapropiada de la hormona antidiurética
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Elevación de los niveles de triglicéridos séricos ^{11,31} , Elevación del colesterol total (predominantemente colesterol LDL) ^{12,31} , Disminución de colesterol HDL ^{18,31} , aumento de peso ^{6,31}
Frecuentes:	Aumento del apetito, aumento de glucosa en sangre a niveles hiperglucémicos ^{7,31}
Poco frecuentes:	Hiponatremia ²⁰ , diabetes Mellitus ^{1,5,6} , Exacerbación de la diabetes pre-existente
Raros:	Síndrome metabólico ³⁰
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Sueños anormales y pesadillas, ideación suicida y comportamiento suicida ²¹
Raros:	Sonambulismo y reacciones relacionadas tales como hablar dormido y desorden alimenticio relacionado con el sueño
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Mareo ^{4,17} , somnolencia ^{2,17} , cefalea, síntomas extrapiramidales ^{1,22}
Frecuentes:	Disartria

Poco frecuentes:	Convulsión ¹ , síndrome de las piernas inquietas, discinesia tardía ^{1,6} , síncope ^{4,17}
Trastornos cardíacos	
Frecuentes:	Taquicardia ⁴ , palpitaciones ²⁴
Poco frecuentes:	Prolongación del QT ^{1,13,19} , Bradicardia
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Visión borrosa
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipotensión ortostática ^{4,17}
Raros:	Tromboembolismo venoso ¹
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Disnea ²⁴
Poco frecuentes:	Rinitis
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Sequedad de boca
Frecuentes:	Estreñimiento, dispepsia, vómitos ²⁶
Poco frecuentes:	Disfagia ³
Raros:	Pancreatitis ¹ , obstrucción intestinal/Ileo
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Elevación de alanina aminotransferasa sérica (ALT) ³ , elevación de los niveles de gamma-GT ³
Poco frecuente	Elevación de la aspartato transaminasa sérica (AST) ³
Raros:	Ictericia ⁶ , hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy raros:	Angioedema ⁶ , síndrome de Stevens-Johnson ⁶
Frecuencia desconocida:	Necrolisis Epidérmica Tóxica, Eritema Multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy raros:	Rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes:	Retención urinaria
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	
Frecuencia desconocida:	Síndrome de abstinencia neonatal de fármacos ³²
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Disfunción sexual
Raros:	Priapismo, galactorrea, hinchazón de las mamas, trastorno menstrual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Síntomas de retirada(discontinuación) ^{1,10}
Frecuentes:	Astenia leve, edema periférico, irritabilidad, pirexia
Raros:	Síndrome neuroléptico maligno ¹ , hipotermia
Exploraciones complementarias	
Raros:	Elevación de creatina-fosfocinasa en sangre ¹³

¹: Ver Sección 4.4

²: Se puede producir somnolencia, habitualmente durante las dos primeras semanas de tratamiento y generalmente se resuelve con la administración continuada de quetiapina.

3. En algunos pacientes tratados con quetiapina, se han observado aumentos asintomáticos (cambio desde valores normales a >3X ULN en cualquier momento) en los niveles de transaminasas séricas (ALT, AST) o de gamma-GT. Estas elevaciones fueron habitualmente reversibles durante el tratamiento continuado con quetiapina.

4. Como con otros antipsicóticos con actividad bloqueante alfa1 adrenérgica, quetiapina puede inducir frecuentemente hipotensión ortostática, asociada a mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis.
5. Muy raramente, se han notificado casos de exacerbación de la diabetes preexistente.
6. El cálculo de la frecuencia de estas RAs se ha realizado solamente a partir de los datos de post-comercialización.
7. Glucosa en sangre en ayunas ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L) o glucosa en sangre sin estar en ayunas ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L) en al menos una ocasión.
8. Se observó un aumento de la tasa de disfagia con quetiapina en relación a placebo solamente en los ensayos clínicos en depresión bipolar.
9. Basado en un aumento $>7\%$ del peso corporal desde el valor inicial. Se produce predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento en adultos.
10. Se han observado, más frecuentemente en ensayos clínicos en fase aguda, controlados con placebo, en monoterapia, que evaluaron los síntomas de discontinuación, los siguientes síntomas de retirada: insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo, e irritabilidad. La incidencia de estas reacciones había disminuido significativamente después de una semana de discontinuación.
11. Triglicéridos ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/L) (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) (pacientes < 18 años de edad) en al menos una ocasión.
12. Colesterol ≥ 240 mg/dL ($\geq 6,2064$ mmol/L) (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 200 mg/dL ($\geq 5,172$ mmol/L) (pacientes < 18 años de edad) en al menos una ocasión. Se ha observado muy frecuentemente un aumento del colesterol LDL de ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L). El cambio medio en los pacientes que tuvieron este aumento fue de 41,7 mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/L).
13. Véase el texto más abajo.
14. Plaquetas $\leq 100 \times 10^9/L$ en al menos una ocasión.
15. Basado en los acontecimientos adversos de los ensayos clínicos las notificaciones de aumento de creatina-fosfoquinasa en sangre no se asociaron con el síndrome neuroléptico maligno.
16. Niveles de prolactina (pacientes >18 años de edad): >20 $\mu\text{g/L}$ ($>869,56$ pmol/L) en varones; >30 $\mu\text{g/L}$ ($>1304,34$ pmol/L) en mujeres en cualquier momento.
17. Podría dar lugar a caídas.
18. Colesterol HDL: < 40 mg/dL (1,025 mmol/L) en varones; < 50 mg/dL (1,282 mmol/L) en mujeres en cualquier momento.

19. Incidencia de pacientes que presentan un cambio del QTc de < 450 msec a ≥ 450 msec con un aumento de ≥ 30 msec. En los ensayos con quetiapina, controlados con placebo, el cambio medio y la incidencia de pacientes que presentan un cambio a un nivel clínicamente significativo es similar entre quetiapina y placebo.
20. Cambio de >132 mmol/L a ≤ 132 mmol/L en al menos una ocasión.
21. Se han notificado casos de ideación suicida y comportamientos suicidas durante el tratamiento con quetiapina o poco después de la interrupción del tratamiento.
22. Ver propiedades farmacodinámicas.
23. Se produjo una disminución de hemoglobina a ≤ 13 g/dL (8,07 mmol/L) en varones, a ≤ 12 g/dL (7,45 mmol/L) en mujeres, al menos en una ocasión, en el 11% de los pacientes con quetiapina en todos los ensayos incluidos los períodos de extensión abiertos. Para estos pacientes, la disminución máxima media de hemoglobina en cualquier momento fue de $-1,50$ g/dL
24. Estas notificaciones se produjeron a menudo en el marco de taquicardia, mareo, hipotensión ortostática y/o enfermedad cardíaca/respiratoria subyacente.
25. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en T4 total, T4 libre, T3 total y T3 libre se definen como $<0,8 \times \text{LLN}$ (pmol/L) y el cambio en TSH es >5 mUI/L en cualquier momento.
26. Basado en el aumento de la tasa de vómitos en los pacientes ancianos (≥ 65 años de edad).
27. Cambio en los neutrófilos desde $\geq 1,5 \times 10^9$ /L en el momento basal hasta $<0,5 \times 10^9$ /L en cualquier momento durante el tratamiento y basado en los pacientes con neutropenia grave ($<0,5 \times 10^9$ /L) e infección en todos los ensayos clínicos con quetiapina (ver sección 4.4).
28. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en los eosinófilos se definen como $>1 \times 10^9$ células/L en cualquier momento.
29. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en los glóbulos blancos se definen como $\leq 3 \times 10^9$ células/L en cualquier momento.
30. Basado en informes de acontecimientos adversos del síndrome metabólico de todos los ensayos clínicos con quetiapina.

31. En algunos pacientes, se observó en estudios clínicos un empeoramiento de más de uno de los factores metabólicos de peso, glucosa en sangre y lípidos (Ver Sección 4.4).

32. Ver sección 4.6.

33. Podría ocurrir al inicio del tratamiento o próximo a este y estar asociada a hipotensión y/o síncope. La frecuencia está basada en informes de reacciones adversas de bradicardias y eventos relacionados observados en todos los ensayos con quetiapina.

Con el uso de neurolépticos se han notificado casos de prolongación del QT, arritmia ventricular, muerte súbita inexplicada, paro cardiaco y torsades de pointes, y se consideran efectos de clase

Niños y adolescentes (de 10 a 17 años de edad)

Las mismas reacciones adversas descritas anteriormente para adultos deben ser consideradas para niños y adolescentes. La siguiente tabla resume las reacciones adversas que se producen con una mayor categoría de frecuencia en pacientes niños y adolescentes (10-17 años de edad) que en la población adulta o las reacciones adversas que no han sido identificadas en la población adulta.

Tabla 2 Reacciones Adversas asociadas al tratamiento con quetiapina en niños y adolescentes que ocurren en una frecuencia más alta que en adultos, o no identificadas en la población adulta.

Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la forma siguiente:

Muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1.000, <1/100), raros (>1/10.000, <1/1.000) y muy raros (<1/10.000).

Trastornos endocrinos	
Muy frecuentes	Elevaciones de prolactina ¹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Aumento del apetito
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Síntomas extrapiramidales ^{3,4}
Frecuentes	Síncope
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Aumentos en la tensión arterial ²
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Rinitis
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Vómitos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	Irritabilidad ⁵

1 Niveles de prolactina (pacientes < 18 años de edad): >20 µg/L (>869,56 pmol/L) en varones; >26 µg/L (>1130,428 pmol/L) en mujeres en cualquier momento. Menos del 1% de los pacientes tuvo un aumento hasta un nivel de prolactina >100 µg/L.

2. Basado en los cambios por encima de los umbrales clínicamente significativos (adaptado a partir de los criterios de los “National Institutes of Health”) o aumentos >20 mm Hg para la presión arterial sistólica o >10 mm Hg para la diastólica en cualquier momento en dos ensayos, controlados con placebo, en fase aguda (3-6 semanas) en niños y adolescentes.

3. Nota: La frecuencia es consistente con la observada en adultos, pero la irritabilidad puede estar asociada a implicaciones clínicas diferentes en niños y adolescentes en comparación con adultos.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Teniendo en cuenta los efectos principales de quetiapina sobre el sistema nervioso central, quetiapina será empleada con precaución en combinación con otros medicamentos de acción central y alcohol.

Debe tenerse precaución al tratar pacientes que reciben otros medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos (muscarínicos).

El citocromo P450 (CYP) 3A4 es el enzima que es responsable principalmente del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. En un estudio de interacción con voluntarios sanos, la administración concomitante de quetiapina (dosis de 25 mg) con ketoconazol, un inhibidor de CYP3A4, produjo un aumento de 5 a 8 veces en el AUC de quetiapina. En base a esto, está contraindicado el uso concomitante de quetiapina con inhibidores de CYP3A4. Tampoco está recomendado consumir zumo de pomelo durante el tratamiento con quetiapina.

En un estudio de dosis múltiple en pacientes para evaluar la farmacocinética de quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un conocido inductor de enzimas hepáticas), la co-administración de carbamazepina incrementó significativamente el aclaramiento de quetiapina. Este incremento en el aclaramiento redujo, por término medio, la exposición sistémica a quetiapina (determinada mediante el AUC) hasta un 13% en comparación a la exposición durante la administración de quetiapina sola, aunque en algunos pacientes se observó un efecto mayor. Como consecuencia de esta interacción, se pueden producir concentraciones plasmáticas menores, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. La co-administración de quetiapina y fenitoína (otro inductor del enzima microsomal) causó un aclaramiento altamente incrementado de quetiapina en aproximadamente el 450%. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina se deberá iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticas. Es importante que

todo cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antidepresivos imipramina (un conocido inhibidor de CYP 2D6) o fluoxetina (un conocido inhibidor de CYP 3A4 y de CYP 2D6).

La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antipsicóticos risperidona o haloperidol. El uso concomitante de quetiapina y tioridazina provocó un aumento en el aclaramiento de quetiapina de aproximadamente el 70%.

La farmacocinética de quetiapina no se alteró tras la co-administración con cimetidina.

La farmacocinética de litio no se alteró con la co-administración de quetiapina.

En un estudio aleatorizado de 6 semanas, de litio y quetiapina de liberación prolongada frente a placebo y quetiapina de liberación prolongada en pacientes adultos con manía aguda, se ha observado una mayor incidencia de eventos extrapiramidales relacionados (en particular, temblor), somnolencia, y aumento de peso en el grupo del litio comparado con placebo.

La farmacocinética de valproato de sodio y de quetiapina no se alteró de forma clínicamente relevante cuando se administraron simultáneamente. En un estudio retrospectivo en niños y adolescentes que recibieron valproato, quetiapina, o ambos, se encontró una mayor incidencia de leucopenia y neutropenia en el grupo que recibió la combinación frente a los grupos en monoterapia.

No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos cardiovasculares frecuentemente utilizados.

Se debe tener precaución cuando se emplee quetiapina de forma concomitante con medicamentos que se sabe causan desequilibrio electrolítico o aumentan el intervalo QT.

Ha habido notificaciones de resultados falsos positivos en enzoinmunoensayos para metadona y antidepresivos tricíclicos en pacientes que han tomado quetiapina. Se recomienda la confirmación de los resultados cuestionables de la detección por inmunoensayo mediante una técnica cromatografía apropiada.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión 0.2 de 11-Jun-2018**
- **Información para prescripción Versión 0.2 de 11-Jun-2018**

Nueva dosificación:
Posología y forma de administración
Vía oral.

Existen regímenes de dosificación diferentes para cada indicación. Por tanto, se debe asegurar que los pacientes reciban una clara información sobre la dosificación adecuada para su enfermedad. Quetiapina puede ser administrada con o sin alimentos.

Adultos:

Para el tratamiento de la esquizofrenia

Para el tratamiento de la esquizofrenia, quetiapina debe ser administrada dos veces al día. La dosis diaria total durante los cuatro primeros días de tratamiento es 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3) y 300 mg (día 4). A partir del cuarto día, la dosis se titulará a la dosis efectiva usual de 300 a 450 mg/día. Dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente, la dosis se puede ajustar dentro del rango de 150 a 750 mg/día.

Para el tratamiento de los episodios maníacos moderados a graves en el trastorno bipolar

Para el tratamiento de los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar, quetiapina debe ser administrada dos veces al día. La dosis diaria total para los cuatro primeros días de tratamiento es 100 mg (día 1), 200 mg (día 2), 300 mg (día 3) y 400 mg (día 4). Los ajustes posológicos posteriores hasta 800 mg/día en el día 6 deben realizarse mediante incrementos no superiores a 200 mg/día.

La dosis puede ajustarse dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente dentro del rango de 200 a 800 mg/día. La dosis efectiva usual está en el rango de 400 a 800 mg/día.

Confidential Norsic® Comprimidos recubiertos

Para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar

Para el tratamiento de los episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, quetiapina se debe administrar una vez al acostarse. La dosis diaria total durante los cuatro primeros días de tratamiento es 50 mg (día 1), 100 mg (día 2), 200 mg (día 3) y 300 mg (día 4). La dosis diaria recomendada es de 300 mg. En los ensayos clínicos, no se observó un beneficio adicional en el grupo de 600 mg en comparación con el grupo de 300 mg. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 600 mg. Las dosis superiores a 300 mg deben ser iniciadas por médicos con experiencia en el tratamiento del trastorno bipolar. En algunos pacientes, en casos de problemas de tolerancia, los ensayos clínicos han indicado que se puede considerar una reducción de la dosis hasta un mínimo de 200 mg.

Para la prevención de la recurrencia en el trastorno bipolar

Para la prevención de la recurrencia de los episodios maníacos, mixtos o depresivos en el trastorno bipolar, los pacientes que han respondido a quetiapina en el tratamiento agudo del trastorno bipolar deben continuar el tratamiento con la misma dosis. Se puede ajustar la dosis dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente, dentro del rango de 300 a 800 mg/día administrados dos veces al día. Es importante que para el tratamiento de mantenimiento se utilice la dosis efectiva más baja.

Pacientes de edad avanzada

Como con otros antipsicóticos, quetiapina deberá emplearse con precaución en ancianos, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. La velocidad de ajuste de dosis puede necesitar ser más lenta y la dosis terapéutica diaria menor que la empleada en pacientes más jóvenes, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente. El aclaramiento plasmático medio de quetiapina se redujo en un 30%-50% en sujetos ancianos en comparación con pacientes más jóvenes.

No se ha evaluado la eficacia y seguridad en pacientes mayores de 65 años con episodios depresivos en el marco del trastorno bipolar.

Alteración renal

No se requiere ajuste posológico en pacientes con alteración renal.

Pacientes con Alteración hepática:

Quetiapina se metaboliza extensamente por el hígado; por tanto, quetiapina se empleará con precaución en pacientes con alteración hepática conocida, especialmente durante el periodo inicial de tratamiento. Los pacientes con alteración hepática conocida deberán iniciar el tratamiento con 25 mg/día. La dosis se aumentará diariamente en incrementos de 25-50 mg/día hasta una dosis efectiva, dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente.

Niños y adolescentes

No está recomendado para el uso en niños ni adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos que avalen su uso en este grupo de edad.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Norsic® está contraindicado en:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de producto.
- Embarazo.
- Lactancia.
- Pacientes menores de 18 años.
- Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento.
- Está contraindicada la administración concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4, tales como inhibidores de las proteasas del VIH, agentes antifúngicos de tipo azol, eritromicina, claritromicina y nefazodona.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Dado que Norsic® tiene varias indicaciones, debe considerarse el perfil de seguridad con respecto al diagnóstico individual del paciente y a la dosis administrada.

Su venta debe ser bajo fórmula médica y debe usarse bajo estricta vigilancia médica

Niños y adolescentes (de 10 a 17 años de edad)

Quetiapina no está recomendada para el uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos para avalar su uso en este grupo de edad. Los ensayos clínicos han demostrado que además del conocido perfil de seguridad identificado en adultos, ciertos acontecimientos adversos se produjeron con una mayor frecuencia en niños y adolescentes en comparación con los adultos (aumento del apetito, elevaciones de la prolactina sérica, vómitos, rinitis y síncope), o podrían tener diferentes implicaciones en niños y adolescentes (síntomas extrapiramidales e irritabilidad) y se identificó uno que no se había observado previamente en los estudios en adultos (aumentos de la presión arterial). Se han observado también cambios en las pruebas de la función tiroidea en niños y adolescentes.

Además, no se han estudiado más allá de las 26 semanas las implicaciones de seguridad a largo plazo del tratamiento con quetiapina sobre el crecimiento y la maduración. No se conocen las implicaciones a largo plazo para el desarrollo cognitivo y del comportamiento.

En los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes niños y adolescentes, quetiapina se asoció con una mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados para la esquizofrenia, manía bipolar y depresión bipolar.

Suicidio/pensamientos de suicidio o empeoramiento clínico

La depresión en el trastorno bipolar se asocia a un aumento del riesgo de pensamientos de suicidio, autolesiones y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Puesto que la mejoría podría no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe controlar estrechamente a los pacientes hasta que se produzca tal mejoría. Es común en la práctica clínica que el riesgo de suicidio pueda aumentar en las fases iniciales de la recuperación.

Además, los médicos deben considerar el posible riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio tras la suspensión brusca del tratamiento con quetiapina, debido a los conocidos factores de riesgo para la enfermedad en tratamiento.

Otras enfermedades psiquiátricas para las que se prescribe quetiapina pueden también estar asociadas con un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estas enfermedades

pueden ser comórbidas con los episodios depresivos mayores. Por tanto, las mismas precauciones que se toman cuando se trata a pacientes con episodios depresivos mayores deben tomarse cuando se trate a pacientes con otras enfermedades psiquiátricas.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio, o los que presentan un grado significativo de ideación suicida antes del comienzo del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo que deben controlarse cuidadosamente durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con los antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

El tratamiento farmacológico se debe acompañar de una estrecha supervisión de los pacientes y, en particular de los de alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y en cambios posteriores de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamientos o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar inmediatamente asesoramiento médico si se presentan estos síntomas.

En estudios clínicos, a corto plazo, controlados con placebo de pacientes con episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar, se observó un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio en pacientes adultos jóvenes (más jóvenes de 25 años de edad) que fueron tratados con quetiapina en comparación con los tratados con placebo (3,0% frente a 0%, respectivamente).

Riesgo metabólico

Dado el riesgo observado de empeoramiento en su perfil metabólico, incluyendo cambios en el peso, glucosa en sangre (ver hiperglucemia) y lípidos, lo cual fue observado en estudios clínicos, los parámetros metabólicos de los pacientes se deben evaluar al momento de inicio del tratamiento, y los cambios en estos parámetros se deben controlar regularmente durante el transcurso del tratamiento. Un empeoramiento de estos parámetros se debe controlar de una forma clínicamente apropiada

Síntomas extrapiramidales

En ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes adultos, quetiapina se asoció con un aumento en la incidencia de síntomas extrapiramidales (SEP) en comparación con placebo en pacientes tratados por episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar.

El uso de quetiapina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una inquietud subjetivamente desagradable o angustiada y la necesidad de moverse a menudo acompañada por una incapacidad para sentarse o quedarse quieto. Esto es más probable que ocurra en las primeras semanas de tratamiento. En pacientes que desarrollan estos síntomas, un aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Discinesia tardía

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía, se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con quetiapina. Los síntomas de discinesia tardía pueden empeorar o incluso aparecer tras la interrupción del tratamiento.

Somnolencia y mareo

El tratamiento con quetiapina se ha asociado con somnolencia y síntomas relacionados, tales como sedación. En ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con depresión bipolar, su comienzo tuvo lugar por lo general en los 3 primeros días de tratamiento y fue predominantemente de intensidad leve a moderada. Los pacientes con depresión bipolar que experimenten somnolencia de intensidad fuerte podrían requerir un contacto más frecuente durante un mínimo de 2 semanas desde el comienzo de la somnolencia, o hasta que mejoren los síntomas y podría ser necesario que se considerara la discontinuación del tratamiento.

Hipotensión ortostática

El tratamiento con quetiapina se ha relacionado con hipotensión ortostática y mareo asociado que, como la somnolencia, tiene comienzo normalmente durante el período inicial de aumento de la dosis. Esto podría aumentar la aparición de lesiones accidentales (caídas), especialmente en los pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, debe advertirse a los pacientes de que actúen con precaución hasta que se familiaricen con los posibles efectos de la medicación.

Quetiapina se debe emplear con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, enfermedad cerebrovascular u otras condiciones

que predispongan a hipotensión. Quetiapina puede inducir hipotensión ortostática, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis y, por lo tanto, si esto ocurre, se debe considerar una reducción de la dosis o una titulación más gradual. Se puede considerar una pauta de titulación más lenta en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente.

Síndrome de apnea del sueño

Se ha comunicado síndrome de apnea del sueño en pacientes que utilizan quetiapina. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben de forma concomitante depresores del sistema nervioso central y que tienen antecedentes o riesgo de apnea del sueño, como aquellos con sobrepeso/obesos o que son varones.

Convulsiones

En ensayos clínicos controlados, no existió diferencia en la incidencia de convulsiones en pacientes tratados con quetiapina o con placebo. No se dispone de datos sobre la incidencia de convulsiones en pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo. Como con otros antipsicóticos, se recomienda precaución cuando se traten pacientes con antecedentes de convulsiones.

Síndrome neuroléptico maligno

El síndrome neuroléptico maligno se ha asociado al tratamiento con antipsicóticos, incluyendo quetiapina. Las manifestaciones clínicas incluyen hipertermia, estado mental alterado, rigidez muscular, inestabilidad autonómica y aumento de creatina-fosfocinasa. En tal caso, se debe interrumpir el tratamiento con quetiapina y se debe proporcionar el tratamiento médico apropiado.

Neutropenia grave y agranulocitosis

En los ensayos clínicos con quetiapina se ha notificado neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/L$). La mayoría de los casos de neutropenia grave han tenido lugar en los dos primeros meses tras el comienzo del tratamiento con quetiapina. No hubo una relación evidente con la dosis. Durante la experiencia de post-comercialización, algunos casos fueron mortales. Los posibles factores de riesgo para la neutropenia incluyen un recuento bajo preexistente de glóbulos blancos (RGB) y antecedentes de neutropenia inducida por medicamentos. Sin embargo algunos casos ocurrieron en pacientes sin factores de riesgo pre-existentes. Se debe interrumpir la administración de quetiapina en pacientes con un

recuento de neutrófilos $<1,0 \times 10^9/L$. Se debe observar a los pacientes en cuanto a la aparición de signos y síntomas de infección y se debe realizar un seguimiento de los recuentos de neutrófilos (hasta que superen $1,5 \times 10^9/L$).

Se debe considerar la posibilidad de neutropenia en pacientes que presenten infección o fiebre, particularmente en ausencia de factor(es) de predisposición obvios, y se debe controlar de manera clínicamente apropiada.

Se debe advertir a los pacientes de que informen inmediatamente sobre la aparición de signos/síntomas consistentes con agranulocitosis o infección (por ejemplo fiebre, debilidad, letargo o dolor de garganta), en cualquier momento durante el tratamiento con quetiapina. Estos pacientes deben tener un RGB y conseguir un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de inmediato, especialmente en ausencia de factores de predisposición.

Efectos anticolinérgicos (muscarínicos)

Norquetiapina, un metabolito de quetiapina, tiene afinidad, de moderada a alta, a varios subtipos de receptores muscarínicos. Esto contribuye a RAs que reflejan efectos anticolinérgicos cuando se utiliza quetiapina a las dosis recomendadas, cuando se utiliza en forma concomitante con otros medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos y en casos de sobredosis. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes en tratamiento con medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos (muscarínicos).

Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con diagnóstico actual o con antecedentes de retención urinaria, hipertrofia prostática clínicamente significativa, obstrucción intestinal o condiciones relacionadas, presión intraocular elevada o glaucoma de ángulo estrecho

Interacciones

El empleo concomitante de quetiapina con un inductor potente de enzimas hepáticas, tal como carbamazepina o fenitoína, disminuye sustancialmente las concentraciones plasmáticas de quetiapina, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. En pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticas, el tratamiento con quetiapina se deberá iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de

enzimas hepáticos. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

Peso

Se ha notificado aumento de peso en pacientes que han sido tratados con quetiapina, y deben ser supervisados realizándose un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos.

Hiperglucemia

Raramente se ha notificado hiperglucemia y/o desarrollo o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada con cetoacidosis o coma, incluyendo algunos casos mortales. En algunos casos, se ha notificado un aumento previo del peso corporal que puede ser un factor predisponente. Se aconseja un control clínico adecuado de acuerdo con las guías para el uso de antipsicóticos. En pacientes tratados con cualquier agente antipsicótico incluida la quetiapina, deben observarse los signos y síntomas de hiperglucemia, (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad); en los pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo para la diabetes mellitus debe controlarse regularmente el empeoramiento del control de glucosa. Debe controlarse regularmente el peso.

El consumo de estos medicamentos puede exacerbar una diabetes pre-existente o de producir trastornos metabólicos como hiperglucemia o hiperglicemia.

Lípidos

Se han observado aumentos de triglicéridos, colesterol LDL y total, y disminución de colesterol HDL en ensayos clínicos con quetiapina. Se deben controlar los cambios de lípidos de una manera clínicamente apropiada.

Riesgo metabólico

Dados los cambios en el peso, glucosa en sangre (ver hiperglucemia) y lípidos observados en los estudios clínicos, podría haber un posible empeoramiento del perfil de riesgo metabólico en algunos pacientes, lo que debe ser controlado de una forma clínicamente apropiada.

Prolongación del QT

En los ensayos clínicos y cuando se emplea de acuerdo a la información incluida en la Ficha Técnica, quetiapina no se asoció a un aumento

persistente en los intervalos absolutos de QT. En la postcomercialización, se notificó prolongación del QT con quetiapina a dosis terapéuticas y en caso de sobredosis. Como con otros antipsicóticos, se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina en pacientes con enfermedad cardiovascular o antecedentes familiares de prolongación del QT. También se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina con medicamentos que se sabe aumentan el intervalo QT o con neurolépticos de forma concomitante, especialmente en ancianos, en pacientes con síndrome congénito de QT largo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia.

Cardiomiopatía y miocarditis

Se han notificado cardiomiopatía y miocarditis en ensayos clínicos y durante la experiencia de post-comercialización, aunque no se ha establecido una relación causal. El tratamiento con quetiapina se debe reevaluar en pacientes con sospecha de cardiomiopatía o miocarditis.

Retirada

Tras la suspensión brusca del tratamiento con quetiapina, se han descrito síntomas de retirada agudos tales como insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo e irritabilidad. Se aconseja una retirada gradual del tratamiento durante un período de al menos una a dos semanas.

Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia

Quetiapina no está aprobada para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia.

Con algunos antipsicóticos atípicos, en ensayos aleatorizados controlados con placebo realizados en población de pacientes con demencia, se ha observado un aumento de aproximadamente 3 veces en el riesgo de aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares. Se desconoce el mecanismo para este aumento del riesgo. No se puede excluir un aumento del riesgo para otros antipsicóticos o para otras poblaciones de pacientes. Quetiapina debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

En un meta-análisis de antipsicóticos atípicos, se ha notificado que los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia presentan un mayor riesgo de muerte en comparación con placebo. Sin embargo, en dos estudios con quetiapina controlados con placebo de 10 semanas de

duración en la misma población de pacientes (n=710; edad media: 83 años; intervalo: 56-99 años) la incidencia de mortalidad en pacientes tratados con quetiapina fue del 5,5% frente al 3,2% en el grupo de placebo.

Los pacientes de estos ensayos fallecieron debido a diferentes causas acordes con las expectativas para esta población. Estos datos no establecen una relación causal entre el tratamiento con quetiapina y el fallecimiento de pacientes ancianos con demencia.

Disfagia

Se ha notificado disfagia con quetiapina. Se debe utilizar quetiapina con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Estreñimiento y obstrucción intestinal

El estreñimiento representa un factor de riesgo de obstrucción intestinal. Ha habido notificaciones de estreñimiento y obstrucción intestinal con quetiapina. Esto incluye informes mortales en pacientes que tienen un alto riesgo de obstrucción intestinal, incluyendo aquellos que reciben múltiples tratamientos concomitantes que disminuyen la motilidad intestinal y/o pueden no presentar síntomas de estreñimiento. Los pacientes con obstrucción intestinal/ileo se deben controlar con una monitorización estrecha y atención de urgencia.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Ya que los pacientes tratados con antipsicóticos a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de TEV, se deben identificar todos los posibles factores de riesgo de TEV antes y durante el tratamiento con quetiapina y llevar a cabo las medidas preventivas.

Pancreatitis

Se ha notificado pancreatitis en ensayos clínicos y durante la experiencia de post-comercialización. Entre los informes posteriores a la comercialización, aunque no en todos los casos los pacientes presentaban factores de riesgo, muchos de ellos tenían factores que se sabe están asociados con pancreatitis tales como aumento de triglicéridos, cálculos biliares y consumo de alcohol.

Información adicional

Los datos de quetiapina en combinación con valproato de semisodio o litio en los episodios maníacos agudos moderados a graves son limitados; sin embargo, el tratamiento en combinación fue bien tolerado. Los datos mostraron un efecto aditivo en la semana 3.

Uso indebido y abuso

Se han notificado casos de uso indebido y abuso. Se debe tener precaución cuando se prescriba quetiapina a pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Lactosa

Los comprimidos de Norsic® contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, de insuficiencia de lactasa de lapp o de malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Norsic® 100mg contiene colorante amarillo FD&C N° 6 (C.I. 15.985; E-110) como excipiente. Puede causar reacciones de tipo alérgico, incluido asma especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetil salicílico.

Impotencia sexual

Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma informar al médico tratante.

Fertilidad, Embarazo y lactancia

Embarazo

Primer trimestre

La moderada cantidad de datos publicados sobre embarazos de riesgo (por ejemplo entre 300-1000 resultados de embarazos) incluidas notificaciones individuales y algunos estudios observacionales, no sugieren un aumento del riesgo de malformaciones debido al tratamiento. Sin embargo, basándose en todos los datos actuales, no se puede extraer una conclusión definitiva. Los estudios con animales han demostrado toxicidad reproductiva. Por tanto, quetiapina sólo se debe utilizar durante el embarazo si los beneficios justifican los riesgos potenciales.

Tercer trimestre

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (incluyendo quetiapina) durante el tercer trimestre del embarazo presentan riesgo de reacciones

adversas incluyendo síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras el parto. Ha habido notificaciones de agitación, hipertensión, hipotensión, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria, o trastorno alimenticio. En consecuencia, los recién nacidos deben ser estrechamente supervisados.

Lactancia

En base a los datos muy limitados de los informes publicados sobre la excreción de quetiapina en la leche humana, la excreción de quetiapina a dosis terapéuticas parece ser inconsistente. Debido a la falta de datos sólidos, se debe tomar una decisión de interrumpir la lactancia o para interrumpir el tratamiento con quetiapina, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer

Fertilidad

Los efectos de quetiapina en la fertilidad humana no se han evaluado. Se han observado efectos relacionados con la elevación de niveles de prolactina en ratas, aunque estos no son directamente relevantes para los humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Teniendo en cuenta sus efectos principales sobre el sistema nervioso central, quetiapina puede interferir con actividades que requieran alerta mental. Por tanto, se deberá aconsejar a los pacientes que no conduzcan o utilicen maquinaria hasta que se conozca la susceptibilidad individual.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) más frecuentemente notificadas con quetiapina ($\geq 10\%$) son somnolencia, mareo, sequedad de boca, dolor de cabeza, síntomas de retirada (discontinuación), elevación de los niveles de triglicéridos séricos, elevación del colesterol total (predominantemente de colesterol LDL), disminución del colesterol HDL, aumento de peso, disminución de la hemoglobina y síntomas extrapiramidales.

Las incidencias de las RAMs asociadas al tratamiento con quetiapina, se tabulan a continuación (Tabla 1) según el formato recomendado por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS Grupo de Trabajo III; 1995).

Tabla 1 RAMs asociadas al tratamiento con quetiapina
 Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la forma siguiente:
Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) y muy raros ($< 1/10.000$).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Disminución de la hemoglobina ²³
Frecuentes:	Leucopenia ^{1,20} , disminución del recuento de neutrófilos, aumento de eosinófilos ²⁸
Poco frecuentes:	Neutropenia, trombocitopenia, anemia, disminución del recuento de plaquetas ¹⁴
Raros:	Agranulocitosis ²⁷
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes:	Hipersensibilidad (incluyendo reacciones alérgicas en la piel)
Muy raros:	Reacción anafiláctica ⁵
Trastornos endocrinos	
Frecuentes:	Hiperprolactinemia ¹⁶ , disminución de T ₄ total ²⁵ , descenso de T ₄ libre ²⁵ , disminución de T ₃ total ²⁵ , aumento de TSH ²⁵
Poco frecuentes:	Disminución de T ₃ libre ²⁵ , hipotiroidismo ²²
Muy raros:	Secreción inapropiada de la hormona antidiurética
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Elevación de los niveles de triglicéridos séricos ^{11,31} . Elevación del colesterol total (predominantemente colesterol LDL) ^{12,31} . Disminución de colesterol HDL ^{18,31} , aumento de peso ^{9,31}
Frecuentes:	Aumento del apetito, aumento de glucosa en sangre a niveles hiperglucémicos ^{7,31}
Poco frecuentes:	Hiponatremia ²⁰ , diabetes Mellitus ^{1,5,6}
Raros:	Exacerbación de la diabetes pre-existente
Raros:	Síndrome metabólico ³⁰
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Sueños anormales y pesadillas, ideación suicida y comportamiento suicida ²¹
Raros:	Sonambulismo y reacciones relacionadas tales como hablar dormido y desorden alimenticio relacionado con el sueño
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Mareo ^{4,17} , somnolencia ^{2,17} , cefalea, síntomas extrapiramidales ^{1,22}
Frecuentes:	Disartria

Poco frecuentes:	Convulsión ¹ , síndrome de las piernas inquietas, discinesia tardía ^{1,6} , síncope ^{4,17}
Trastornos cardíacos	
Frecuentes:	Taquicardia ⁴ , palpitaciones ²⁴
Poco frecuentes:	Prolongación del QT ^{1,13,19} , Bradicardia
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Visión borrosa
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipotensión ortostática ^{4,17}
Raros:	Tromboembolismo venoso ¹
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Disnea ²⁴
Poco frecuentes:	Rinitis
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Sequedad de boca
Frecuentes:	Estreñimiento, dispepsia, vómitos ²⁶
Poco frecuentes:	Disfagia ³
Raros:	Pancreatitis ¹ , obstrucción intestinal/Ileo
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Elevación de alanina aminotransferasa sérica (ALT) ³ , elevación de los niveles de gamma-GT ³
Poco frecuente	Elevación de la aspartato transaminasa sérica (AST) ³
Raros:	Ictericia ⁶ , hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy raros:	Angioedema ⁶ , síndrome de Stevens-Johnson ⁶
Frecuencia desconocida:	Necrolisis Epidérmica Tóxica, Eritema Multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy raros:	Rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes:	Retención urinaria
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	
Frecuencia desconocida:	Síndrome de abstinencia neonatal de fármacos ³²
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Disfunción sexual
Raros:	Priapismo, galactorrea, hinchazón de las mamas, trastorno menstrual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Síntomas de retirada(discontinuación) ^{1,10}
Frecuentes:	Astenia leve, edema periférico, irritabilidad, piroxia
Raros:	Síndrome neuroléptico maligno ¹ , hipotermia
Exploraciones complementarias	
Raros:	Elevación de creatina-fosfocinasa en sangre ¹³

¹ Ver Sección 4.4

² Se puede producir somnolencia, habitualmente durante las dos primeras semanas de tratamiento y generalmente se resuelve con la administración continuada de quetiapina.

3. En algunos pacientes tratados con quetiapina, se han observado aumentos asintomáticos (cambio desde valores normales a >3X ULN en cualquier momento) en los niveles de transaminasas séricas (ALT, AST) o de gamma-GT. Estas elevaciones fueron habitualmente reversibles durante el tratamiento continuado con quetiapina.

4. Como con otros antipsicóticos con actividad bloqueante alfa1 adrenérgica, quetiapina puede inducir frecuentemente hipotensión ortostática, asociada a mareos, taquicardia y, en algunos pacientes, síncope, especialmente durante el periodo inicial de titulación de dosis.
5. Muy raramente, se han notificado casos de exacerbación de la diabetes preexistente.
6. El cálculo de la frecuencia de estas RAs se ha realizado solamente a partir de los datos de post-comercialización.
7. Glucosa en sangre en ayunas ≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L) o glucosa en sangre sin estar en ayunas ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L) en al menos una ocasión.
8. Se observó un aumento de la tasa de disfagia con quetiapina en relación a placebo solamente en los ensayos clínicos en depresión bipolar.
9. Basado en un aumento $>7\%$ del peso corporal desde el valor inicial. Se produce predominantemente durante las primeras semanas de tratamiento en adultos.
10. Se han observado, más frecuentemente en ensayos clínicos en fase aguda, controlados con placebo, en monoterapia, que evaluaron los síntomas de discontinuación, los siguientes síntomas de retirada: insomnio, náuseas, cefalea, diarrea, vómitos, mareo, e irritabilidad. La incidencia de estas reacciones había disminuido significativamente después de una semana de discontinuación.
11. Triglicéridos ≥ 200 mg/dL ($\geq 2,258$ mmol/L) (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,694$ mmol/L) (pacientes < 18 años de edad) en al menos una ocasión.
12. Colesterol ≥ 240 mg/dL ($\geq 6,2064$ mmol/L) (pacientes ≥ 18 años de edad) o ≥ 200 mg/dL ($\geq 5,172$ mmol/L) (pacientes < 18 años de edad) en al menos una ocasión. Se ha observado muy frecuentemente un aumento del colesterol LDL de ≥ 30 mg/dL ($\geq 0,769$ mmol/L). El cambio medio en los pacientes que tuvieron este aumento fue de 41,7 mg/dL ($\geq 1,07$ mmol/L).
13. Véase el texto más abajo.
14. Plaquetas $\leq 100 \times 10^9/L$ en al menos una ocasión.
15. Basado en los acontecimientos adversos de los ensayos clínicos las notificaciones de aumento de creatina-fosfocinasa en sangre no se asociaron con el síndrome neuroléptico maligno.
16. Niveles de prolactina (pacientes >18 años de edad): >20 $\mu\text{g/L}$ ($>869,56$ pmol/L) en varones; >30 $\mu\text{g/L}$ ($>1304,34$ pmol/L) en mujeres en cualquier momento.
17. Podría dar lugar a caídas.

18. Colesterol HDL: < 40 mg/dL (1,025 mmol/L) en varones; < 50 mg/dL (1,282 mmol/L) en mujeres en cualquier momento.
19. Incidencia de pacientes que presentan un cambio del QTc de < 450 msec a \geq 450 msec con un aumento de \geq 30 msec. En los ensayos con quetiapina, controlados con placebo, el cambio medio y la incidencia de pacientes que presentan un cambio a un nivel clínicamente significativo es similar entre quetiapina y placebo.
20. Cambio de >132 mmol/L a \leq 132 mmol/L en al menos una ocasión.
21. Se han notificado casos de ideación suicida y comportamientos suicidas durante el tratamiento con quetiapina o poco después de la interrupción del tratamiento.
22. Ver propiedades farmacodinámicas.
23. Se produjo una disminución de hemoglobina a \leq 13 g/dL (8,07 mmol/L) en varones, a \leq 12 g/dL (7,45 mmol/L) en mujeres, al menos en una ocasión, en el 11% de los pacientes con quetiapina en todos los ensayos incluidos los períodos de extensión abiertos. Para estos pacientes, la disminución máxima media de hemoglobina en cualquier momento fue de -1,50 g/dL
24. Estas notificaciones se produjeron a menudo en el marco de taquicardia, mareo, hipotensión ortostática y/o enfermedad cardíaca/respiratoria subyacente.
25. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en T4 total, T4 libre, T3 total y T3 libre se definen como $<0,8 \times$ LLN (pmol/L) y el cambio en TSH es >5 mUI/L en cualquier momento.
26. Basado en el aumento de la tasa de vómitos en los pacientes ancianos (≥ 65 años de edad).
27. Cambio en los neutrófilos desde $\geq 1,5 \times 10^9/L$ en el momento basal hasta $<0,5 \times 10^9/L$ en cualquier momento durante el tratamiento y basado en los pacientes con neutropenia grave ($<0,5 \times 10^9/L$) e infección en todos los ensayos clínicos con quetiapina.
28. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en los eosinófilos se definen como $>1 \times 10^9$ células/L en cualquier momento.
29. Basado en los cambios desde el valor basal normal hasta un valor potencialmente importante desde el punto de vista clínico en cualquier momento postbasal en todos los ensayos. Los cambios en los glóbulos blancos se definen como $\leq 3 \times 10^9$ células/L en cualquier momento.

30. Basado en informes de acontecimientos adversos del síndrome metabólico de todos los ensayos clínicos con quetiapina.

31. En algunos pacientes, se observó en estudios clínicos un empeoramiento de más de uno de los factores metabólicos de peso, glucosa en sangre y lípidos.

33. Podría ocurrir al inicio del tratamiento o próximo a este y estar asociada a hipotensión y/o síncope. La frecuencia está basada en informes de reacciones adversas de bradicardias y eventos relacionados observados en todos los ensayos con quetiapina.

Con el uso de neurolépticos se han notificado casos de prolongación del QT, arritmia ventricular, muerte súbita inexplicada, paro cardíaco y torsades de pointes, y se consideran efectos de clase

Niños y adolescentes (de 10 a 17 años de edad)

Las mismas reacciones adversas descritas anteriormente para adultos deben ser consideradas para niños y adolescentes. La siguiente tabla resume las reacciones adversas que se producen con una mayor categoría de frecuencia en pacientes niños y adolescentes (10-17 años de edad) que en la población adulta o las reacciones adversas que no han sido identificadas en la población adulta.

Tabla 2 Reacciones Adversas asociadas al tratamiento con quetiapina en niños y adolescentes que ocurren en una frecuencia más alta que en adultos, o no identificadas en la población adulta.

Las frecuencias de los acontecimientos adversos se clasifican de la forma siguiente:

Muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1.000, <1/100), raros (>1/10.000, <1/1.000) y muy raros (<1/10.000).

Trastornos endocrinos	
Muy frecuentes	Elevaciones de prolactina ¹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Aumento del apetito
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Síntomas extrapiramidales ^{3,4}
Frecuentes	Síncope
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Aumentos en la tensión arterial ²
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Rinitis
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Vómitos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	Irritabilidad ¹

1 Niveles de prolactina (pacientes < 18 años de edad): >20 µg/L (>869,56 pmol/L) en varones; >26 µg/L (>1130,428 pmol/L) en mujeres en cualquier

momento. Menos del 1% de los pacientes tuvo un aumento hasta un nivel de prolactina $>100 \mu\text{g/L}$.

2. Basado en los cambios por encima de los umbrales clínicamente significativos (adaptado a partir de los criterios de los “National Institutes of Health”) o aumentos $>20 \text{ mm Hg}$ para la presión arterial sistólica o $>10 \text{ mm Hg}$ para la diastólica en cualquier momento en dos ensayos, controlados con placebo, en fase aguda (3-6 semanas) en niños y adolescentes.

3. Nota: La frecuencia es consistente con la observada en adultos, pero la irritabilidad puede estar asociada a implicaciones clínicas diferentes en niños y adolescentes en comparación con adultos.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Teniendo en cuenta los efectos principales de quetiapina sobre el sistema nervioso central, quetiapina será empleada con precaución en combinación con otros medicamentos de acción central y alcohol.

Debe tenerse precaución al tratar pacientes que reciben otros medicamentos que presentan efectos anticolinérgicos (muscarínicos).

El citocromo P450 (CYP) 3A4 es el enzima que es responsable principalmente del metabolismo de quetiapina mediado por el citocromo P450. En un estudio de interacción con voluntarios sanos, la administración concomitante de quetiapina (dosis de 25 mg) con ketoconazol, un inhibidor de CYP3A4, produjo un aumento de 5 a 8 veces en el AUC de quetiapina. En base a esto, está contraindicado el uso concomitante de quetiapina con inhibidores de CYP3A4. Tampoco está recomendado consumir zumo de pomelo durante el tratamiento con quetiapina.

En un estudio de dosis múltiple en pacientes para evaluar la farmacocinética de quetiapina administrada antes y durante el tratamiento con carbamazepina (un conocido inductor de enzimas hepáticas), la co-administración de carbamazepina incrementó significativamente el aclaramiento de quetiapina. Este incremento en el aclaramiento redujo, por término medio, la exposición sistémica a quetiapina (determinada mediante el AUC) hasta un 13% en comparación a la exposición durante la administración de quetiapina sola, aunque en algunos pacientes se observó un efecto mayor. Como consecuencia de esta interacción, se pueden producir concentraciones plasmáticas menores, lo que puede afectar a la eficacia del tratamiento con quetiapina. La co-administración de quetiapina y fenitoína (otro inductor del enzima microsomal) causó un aclaramiento altamente incrementado de quetiapina en aproximadamente el 450%. En

pacientes que están siendo tratados con un inductor de enzimas hepáticos, el tratamiento con quetiapina se deberá iniciar solamente si el médico considera que los beneficios de quetiapina superan los riesgos de retirar el inductor de enzimas hepáticos. Es importante que todo cambio en el inductor sea gradual y, si se requiere, sea reemplazado por un no inductor (por ejemplo, valproato de sodio).

La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antidepresivos imipramina (un conocido inhibidor de CYP 2D6) o fluoxetina (un conocido inhibidor de CYP 3A4 y de CYP 2D6).

La farmacocinética de quetiapina no se alteró significativamente por la co-administración de los antipsicóticos risperidona o haloperidol. El uso concomitante de quetiapina y tioridazina provocó un aumento en el aclaramiento de quetiapina de aproximadamente el 70%.

La farmacocinética de quetiapina no se alteró tras la co-administración con cimetidina.

La farmacocinética de litio no se alteró con la co-administración de quetiapina.

En un estudio aleatorizado de 6 semanas, de litio y quetiapina de liberación prolongada frente a placebo y quetiapina de liberación prolongada en pacientes adultos con manía aguda, se ha observado una mayor incidencia de eventos extrapiramidales relacionados (en particular, temblor), somnolencia, y aumento de peso en el grupo del litio comparado con placebo.

La farmacocinética de valproato de sodio y de quetiapina no se alteró de forma clínicamente relevante cuando se administraron simultáneamente. En un estudio retrospectivo en niños y adolescentes que recibieron valproato, quetiapina, o ambos, se encontró una mayor incidencia de leucopenia y neutropenia en el grupo que recibió la combinación frente a los grupos en monoterapia.

No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos cardiovasculares frecuentemente utilizados.

Se debe tener precaución cuando se emplee quetiapina de forma concomitante con medicamentos que se sabe causan desequilibrio electrolítico o aumentan el intervalo QT.

Ha habido notificaciones de resultados falsos positivos en enzimoimmunoensayos para metadona y antidepresivos tricíclicos en pacientes que han tomado quetiapina. Se recomienda la confirmación de los resultados cuestionables de la detección por inmunoensayo mediante una técnica cromatografía apropiada.

3.1.9.10. ONBRIZE® BREEZHALER 150 MCG POLVO PARA INHALACION (CÁPSULA DURA)

Expediente : 20019134
Radicado : 20181120040
Fecha : 15/06/2018
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada capsula dura con polvo para inhalación contiene 0.15mg de Indacaterol

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Indicaciones: Indicado para el tratamiento broncodilatador de mantenimiento a largo plazo, con una administración diaria, de la obstrucción de las vías respiratorias en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Contraindicaciones: hipersensibilidad al medicamento

Se incluye en advertencias y precauciones:

En asma:

Los agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada pueden aumentar el riesgo de que se produzcan acontecimientos adversos graves relacionados con el asma, por ejemplo, la muerte del paciente, cuando se utilizan para el tratamiento del asma.

En efectos cardiovasculares: prolongación del intervalo QT.

Se incluye en la sección de método de administración:

Se debe enseñar a los pacientes la forma de administrar correctamente el producto. Si los pacientes no sienten una mejoría en la respiración, hay que preguntarles si no han ingerido el medicamento en lugar de inhalarlo.

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 NPI Ref. No. N/A, fecha de distribución 30 de Septiembre de 2013
- Declaración Sucinta NSS Ref. No. N/A, fecha de distribución 30 de Septiembre de 2013

Nueva dosificación:

Posología Y Administración

Adultos

La posología recomendada para Onbrize Breezhaler consiste en la inhalación una vez al día del contenido de una cápsula de 150 µg utilizando el inhalador Onbrize Breezhaler. La dosis sólo debe aumentarse por prescripción facultativa.

Se ha constatado que la inhalación una vez al día del contenido de una cápsula de 300 µg utilizando el inhalador Onbrize Breezhaler ofrece beneficios clínicos adicionales en algunos pacientes, por ejemplo, en lo que concierne a la dificultad para respirar, especialmente en los pacientes afectados de EPOC grave. La dosis máxima es de 300 µg una vez al día.

Posología en poblaciones especiales

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes geriátricos, los pacientes con disfunción hepática leve o moderada ni en los pacientes con disfunción renal. No se dispone de datos sobre sujetos con disfunción hepática grave.

No debe utilizarse Onbrize Breezhaler en los pacientes menores de 18 años.

Modo de administración

Las cápsulas de Onbrize Breezhaler sólo deben administrarse por vía inhalatoria bucal y utilizando exclusivamente el inhalador Onbrize Breezhaler. Las cápsulas de Onbrize Breezhaler no deben ingerirse.

Onbrize Breezhaler debe administrarse todos los días a la misma hora. En caso de olvido de una dosis se debe tomar la dosis siguiente en el horario habitual del próximo día.

Las cápsulas de Onbrize Breezhaler deben conservarse siempre en el blíster y extraerse inmediatamente antes de usarlas. Las instrucciones de uso del inhalador Onbrize Breezhaler figuran en el apartado información para el paciente, al final de este prospecto.

Se debe enseñar a los pacientes la forma de administrar correctamente el producto. Si los pacientes no sienten una mejoría en la respiración, hay que preguntarles si no han ingerido el medicamento en lugar de inhalarlo

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Onbrize Breezhaler está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al indacaterol o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones

Asma

Onbrize Breezhaler no debe utilizarse en el asma porque no se dispone de datos sobre su uso prolongado en los pacientes asmáticos.

Existe un aumento del riesgo de exacerbaciones severas y de muerte, relacionado con el consumo de agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABAs) como monoterapia en el tratamiento del asma.

El uso de un LABA solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en el tratamiento del asma.

Hipersensibilidad

Tras la administración de Onbrize Breezhaler se han notificado reacciones inmediatas de hipersensibilidad. Ante la aparición de signos indicativos de una reacción alérgica (a saber, dificultad para respirar o deglutir, hinchazón de la lengua, los labios y el rostro, urticaria o exantema) se debe retirar de inmediato el tratamiento con Onbrize Breezhaler e instituir un tratamiento alternativo.

Broncoespasmo paradójico

Como ocurre con otros tratamientos inhalatorios, la administración de Onbrize Breezhaler puede causar un broncoespasmo paradójico potencialmente mortal. En caso de producirse, deberá interrumpirse de inmediato la administración de Onbrize Breezhaler y se instaurará un tratamiento alternativo.

Agravamiento de la enfermedad

Onbrize Breezhaler no está indicado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate. Si la EPOC se agrava durante el tratamiento con Onbrize Breezhaler, es preciso volver a examinar al paciente y reconsiderar el tratamiento de la enfermedad. No es adecuado aumentar la dosis diaria de Onbrize Breezhaler por encima de la dosis máxima.

Efectos sistémicos

Aunque no suelen observarse efectos clínicamente significativos sobre el aparato cardiovascular después de administrar Onbrize Breezhaler en las dosis recomendadas, como ocurre con otros agonistas adrenérgicos β_2 , el indacaterol debe utilizarse con cautela en pacientes con trastornos cardiovasculares (arteriopatía coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas e hipertensión), con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, o excesivamente sensibles a los agonistas adrenérgicos β_2 .

Al igual que sucede con otros adrenérgicos β_2 , Onbrize Breezhaler no debe utilizarse con mayor frecuencia ni en dosis superiores a las recomendadas.

Onbrize Breezhaler no debe administrarse simultáneamente con otros agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada ni con medicamentos que contienen dichos agonistas.

Efectos cardiovasculares

Al igual que otros agonistas adrenérgicos β_2 , el indacaterol puede tener efectos cardiovasculares clínicamente significativos en algunos pacientes, objetivables por el aumento de la frecuencia del pulso, la tensión arterial o los síntomas. Si aparecen estos efectos, puede que haya que suspender el tratamiento. Se ha observado, asimismo, que los agonistas adrenérgicos β inducen alteraciones del ECG, como aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QT y depresión del segmento ST, si bien se desconoce la trascendencia clínica de estas observaciones.

En los ensayos clínicos en los que Onbrize Breezhaler se administró a las dosis terapéuticas recomendadas no se han observado efectos clínicamente importantes en la prolongación del intervalo QTc.

Hipopotasemia

En algunos pacientes, los agonistas adrenérgicos β_2 pueden inducir una hipopotasemia importante, capaz de provocar efectos adversos cardiovasculares. El descenso del potasio sérico suele ser transitorio y no requiere administrar suplementos. En pacientes con EPOC grave, la hipoxia y el tratamiento concomitante pueden intensificar la hipopotasemia, lo que puede aumentar la pensión a las arritmias cardíacas.

Hyperglucemia

La inhalación de dosis elevadas de agonistas adrenérgicos β_2 puede acrecentar la concentración plasmática de glucosa. Al iniciar un tratamiento con Onrize Breezhaler, dicha concentración debe vigilarse más estrechamente en los pacientes diabéticos.

En los ensayos clínicos, las variaciones clínicamente significativas de la glucemia fueron por lo general entre un 1 y un 2% más frecuentes con Onrize Breezhaler (administrado en las dosis recomendadas) que con el placebo. Onrize Breezhaler no ha sido estudiado en pacientes con diabetes mellitus insuficientemente controlada.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Los antecedentes de seguridad de Onrize Breezhaler incluyen la exposición durante un máximo de un año a dosis entre dos y cuatro veces superiores a las dosis terapéuticas recomendadas.

Las reacciones adversas más frecuentes con las dosis recomendadas consistieron en rinofaringitis, infección de las vías respiratorias altas, tos, cefalea y espasmos musculares. La gran mayoría fueron de grado leve o moderado y se volvieron menos frecuentes en el curso del tratamiento.

Con las dosis recomendadas, el conjunto de las reacciones adversas a Onrize Breezhaler en pacientes con EPOC pone de manifiesto unos efectos sistémicos de la estimulación adrenérgica β_2 carentes de trascendencia clínica. La variación media de la frecuencia cardíaca era inferior a un latido por minuto, y la taquicardia era infrecuente y se notificó con una frecuencia similar a la registrada con el placebo. No se detectaron prolongaciones significativas del intervalo QTcF en comparación con el placebo. La frecuencia de intervalos QTcF apreciablemente prolongados [es decir, >450 ms (hombres) y >470 ms (mujeres)] y las notificaciones de hipopotasemia fueron similares a las registradas con placebo. La

media de las variaciones máximas de la glucemia era similar con Onbrize Breezhaler y con placebo.

Descripción de la población

El programa de desarrollo clínico de fase III de Onbrize Breezhaler constó de 16 estudios clave y en él participaron más de 9000 pacientes con diagnóstico clínico de EPOC entre moderada y grave. Se agruparon los datos de seguridad farmacológica de 11 de dichos estudios, en los que el tratamiento duró 12 semanas como mínimo, correspondientes a 4764 pacientes expuestos a dosis de indacaterol de hasta 600 µg una vez al día, de los cuales 2611 recibían 150 µg una vez al día y 1157 recibían 300 µg una vez al día. Aproximadamente el 41% de los pacientes padecían EPOC grave. La media de edad de los pacientes era de 64 años, el 48% tenían 65 años o más, y la mayoría (80%) eran de raza blanca.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos
Las reacciones adversas de la tabla 1 proceden de la mencionada base de datos agrupados de seguridad en la EPOC y se citan según la clasificación de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA y se ordenan por orden decreciente de frecuencia en la pauta diaria de 150 µg de indacaterol. En cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se enumeran por orden de frecuencia, primero las más frecuentes. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$), incluidas las notificaciones aisladas.

Tabla 1 Reacciones adversas de la base de datos agrupados de seguridad en la EPOC

Reacciones adversas	Indacaterol 150 µg u.v.d N= 2611 n (%)	Indacaterol 300 µg u.v.d N= 1157 n (%)	Placebo N= 2012 n (%)	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones				
- Rinofaringitis	167 (6,4)	165 (14,3)	169 (8,4)	Muy frecuente
- Infección de las vías respiratorias altas	175 (6,7)	164 (14,2)	208 (10,2)	Muy frecuente
- Sinusitis	52 (2,0)	37 (3,2)	42 (2,1)	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario				
- Hipersensibilidad ¹	11 (0,4)	4 (0,4)	7 (0,4)	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
- Diabetes e hiperglucemia*	18 (0,7)	19 (1,6)	18 (0,9)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
- Cefalea	93 (3,6)	43 (3,7)	61 (3,0)	Frecuente
- Mareos	37 (1,4)	29 (2,5)	40 (2,0)	Frecuente
- Parestesia	9 (0,3)	3 (0,3)	3 (0,2)	Infrecuente
Trastornos cardíacos				
- Cardiopatía isquémica*	22 (0,8)	19 (1,6)	8 (0,4)	Frecuente
- Palpitaciones	13 (0,5)	14 (1,2)	23 (1,1)	Frecuente
- Fibrilación auricular	12 (0,5)	8 (0,7)	11 (0,5)	Infrecuente
- Taquicardia	5 (0,2)	7 (0,6)	8 (0,4)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				
- Tos	129 (4,9)	95 (8,2)	104 (5,2)	Frecuente
- Dolor faringolaríngeo, incluida la irritación de la garganta	50 (1,9)	37 (3,2)	33 (1,6)	Frecuente
- Rinorrea	40 (1,5)	37 (3,2)	22 (1,1)	Frecuente
- Broncoespasmo paradójico	5 (0,2)	8 (0,7)	13 (0,7)	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
- Prurito/exantema	22 (0,8)	17 (1,5)	19 (0,9)	Frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo				
- Espasmos musculares	46 (1,8)	40 (3,5)	21 (1,0)	Frecuente
- Dolor osteomuscular	16 (0,6)	26 (2,3)	23 (1,1)	Frecuente
- Mialgia	23 (0,9)	8 (0,7)	12 (0,6)	Infrecuente
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración				
- Dolor torácico	33 (1,3)	19 (1,6)	24 (1,2)	Frecuente
- Edema periférico	28 (1,1)	16 (1,4)	13 (0,7)	Frecuente

Las reacciones adversas proceden de la base de datos agrupados de seguridad en la EPOC. La frecuencia de cada una de ellas se basa en el porcentaje de pacientes que padecieron la reacción adversa respectiva en la población con EPOC usada para el análisis de la seguridad. La categoría de frecuencia se basa en la dosis de 150 µg o de 300 µg, la que proporcione el porcentaje más alto. Se han notificado casos de hipersensibilidad asociados al uso de Onbrize Breezhaler después de la aprobación del producto. Como estos casos fueron notificados de forma espontánea por una población de tamaño incierto no siempre es posible estimar su frecuencia, ni establecer una relación causal con el uso del medicamento, de modo que su frecuencia se calculó a partir de la experiencia recabada en los ensayos clínicos. Los términos marcados con asterisco (*) son términos de búsqueda estándar en el MedDRA.

Con una dosis más alta no recomendada, es decir, con 600 µg administrados una vez al día, las reacciones adversas a Onbrize Breezhaler eran, en conjunto, similares a las observadas con las dosis recomendadas. También se registraron temblores. La rinofaringitis y los espasmos musculares, las cefaleas y el edema periférico fueron más frecuentes que con las dosis recomendadas.

Reacciones adversas específicas

En ensayos clínicos de fase III, profesionales sanitarios observaron que, en las visitas al consultorio, una media del 17-20% de los pacientes presentaba tos esporádica que solía aparecer en los 15 segundos posteriores a la inhalación y generalmente duraba 5 segundos. En general, esta tos que aparecía tras la inhalación se toleraba bien, y en los estudios en los que se administraron las dosis recomendadas no obligó a ningún paciente a dejar el tratamiento (la tos es un síntoma de EPOC y hasta el 8,2% de los pacientes refirieron tos como acontecimiento adverso). No hay pruebas de que la tos que aparece tras la inhalación se asocie a broncoespasmo, exacerbaciones, agravamiento de la enfermedad o pérdida de eficacia.

Nuevas interacciones:

Fármacos que prolongan el intervalo QTc

Al igual que otros agonistas adrenérgicos β_2 , Onbrize Breezhaler debe administrarse con precaución en pacientes que estén recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos o cualquier otro medicamento que prolongue el intervalo QT, ya que los efectos de estos fármacos sobre dicho intervalo pueden potenciarse. Los medicamentos que prolongan el intervalo QT pueden elevar el riesgo de arritmia ventricular.

Simpaticomiméticos

La administración concurrente de otros simpaticomiméticos (solos o como integrantes de una politerapia) puede potenciar los efectos adversos de Onbrize Breezhaler.

Hipopotasemia

La coadministración de derivados metilxantínicos, corticoides o diuréticos no ahorradores de potasio puede intensificar el posible efecto hipopotasemiante de los agonistas adrenérgicos β_2 .

Betabloqueantes

Los betabloqueantes pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas adrenérgicos β_2 . Por ello, no debe administrarse Onbrize Breezhaler junto con betabloqueantes (incluidos los colirios) a menos que su uso esté claramente justificado. Cuando sean necesarios, se optará preferentemente por betabloqueantes cardiosselectivos, aunque deben administrarse con precaución.

Interacciones farmacológicas asociadas al metabolismo y a transportadores

La inhibición de los principales responsables de la depuración del indacaterol, el CYP3A4 y la glucoproteína P (P-gp), no afecta la inocuidad de las dosis terapéuticas de Onbrize Breezhaler. Se llevaron a cabo estudios de interacción farmacológica utilizando inhibidores potentes y específicos del CYP3A4 y la P-gp (es decir, ketoconazol, eritromicina, verapamilo y ritonavir). Con el uso del verapamilo como inhibidor prototípico de la P-gp, el AUC se multiplicó por 1,4-2 y la Cmáx por 1,5. La coadministración de eritromicina y Onbrize Breezhaler multiplicó el AUC por 1,4-1,6 y la Cmáx por 1,2. La inhibición conjunta de P-gp y CYP3A4 por el ketoconazol, inhibidor doble muy potente, multiplicó el AUC por 2 y la Cmáx por 1,4. El tratamiento simultáneo con ritonavir, otro inhibidor doble del CYP3A4 y la P-gp, aumentó entre 1,6 y 1,8 veces el AUC, pero no afectó a la Cmáx. Considerados en conjunto, los datos indican que la depuración sistémica está influida por la modulación de la actividad de Pgp y de CYP3A4, y que la duplicación del AUC causada por el potente inhibidor doble ketoconazol refleja el impacto de la máxima inhibición conjunta. Dados los antecedentes de seguridad del tratamiento con Onbrize Breezhaler en ensayos clínicos de hasta un año de duración con dosis entre dos y cuatro veces superiores a las terapéuticas recomendadas, la magnitud de los aumentos de la exposición como consecuencia de interacciones farmacológicas no plantea problemas de seguridad.

No se han observado interacciones farmacológicas entre Onbrize Breezhaler y medicamentos coadministrados. Los estudios in vitro han indicado que la capacidad del indacaterol de causar interacciones metabólicas con medicamentos es insignificante en los niveles de exposición sistémica que se alcanzan en la práctica clínica.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto NPI Ref. No. N/A, fecha de distribución 30 de Septiembre de 2013**
- **Declaración Sucinta NSS Ref. No. N/A, fecha de distribución 30 de Septiembre de 2013**

Nueva dosificación:

Posología Y Administración

Adultos

La posología recomendada para Onbrize Breezhaler consiste en la inhalación una vez al día del contenido de una cápsula de 150 µg utilizando el inhalador Onbrize Breezhaler. La dosis sólo debe aumentarse por prescripción facultativa.

Se ha constatado que la inhalación una vez al día del contenido de una cápsula de 300 µg utilizando el inhalador Onbrize Breezhaler ofrece beneficios clínicos adicionales en algunos pacientes, por ejemplo, en lo que concierne a la dificultad para respirar, especialmente en los pacientes afectados de EPOC grave. La dosis máxima es de 300 µg una vez al día.

Posología en poblaciones especiales

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes geriátricos, los pacientes con disfunción hepática leve o moderada ni en los pacientes con disfunción renal. No se dispone de datos sobre sujetos con disfunción hepática grave.

No debe utilizarse Onbrize Breezhaler en los pacientes menores de 18 años.

Modo de administración

Las cápsulas de Onbrize Breezhaler sólo deben administrarse por vía inhalatoria bucal y utilizando exclusivamente el inhalador Onbrize Breezhaler. Las cápsulas de Onbrize Breezhaler no deben ingerirse.

Onbrize Breezhaler debe administrarse todos los días a la misma hora. En caso de olvido de una dosis se debe tomar la dosis siguiente en el horario habitual del próximo día.

Las cápsulas de Onbrize Breezhaler deben conservarse siempre en el blíster y extraerse inmediatamente antes de usarlas. Las instrucciones de uso del inhalador Onbrize Breezhaler figuran en el apartado información para el paciente, al final de este prospecto.

Se debe enseñar a los pacientes la forma de administrar correctamente el producto. Si los pacientes no sienten una mejoría en la respiración, hay que preguntarles si no han ingerido el medicamento en lugar de inhalarlo

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Onbrize Breezhaler está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al indacaterol o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones

Asma

Onbrize Breezhaler no debe utilizarse en el asma porque no se dispone de datos sobre su uso prolongado en los pacientes asmáticos.

Existe un aumento del riesgo de exacerbaciones severas y de muerte, relacionado con el consumo de agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABAs) como monoterapia en el tratamiento del asma.

El uso de un LABA solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en el tratamiento del asma.

Hipersensibilidad

Tras la administración de Onbrize Breezhaler se han notificado reacciones inmediatas de hipersensibilidad. Ante la aparición de signos indicativos de una reacción alérgica (a saber, dificultad para respirar o deglutir, hinchazón de la lengua, los labios y el rostro, urticaria o exantema) se debe retirar de inmediato el tratamiento con Onbrize Breezhaler e instituir un tratamiento alternativo.

Broncoespasmo paradójico

Como ocurre con otros tratamientos inhalatorios, la administración de Onbrize Breezhaler puede causar un broncoespasmo paradójico potencialmente mortal. En caso de producirse, deberá interrumpirse de inmediato la administración de Onbrize Breezhaler y se instaurará un tratamiento alternativo.

Agravamiento de la enfermedad

Onbrize Breezhaler no está indicado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate. Si la EPOC se agrava durante el tratamiento con Onbrize Breezhaler, es preciso volver a examinar al paciente y reconsiderar el tratamiento de la enfermedad. No es adecuado aumentar la dosis diaria de Onbrize Breezhaler por encima de la dosis máxima.

Efectos sistémicos

Aunque no suelen observarse efectos clínicamente significativos sobre el aparato cardiovascular después de administrar Onbrize Breezhaler en las dosis recomendadas, como ocurre con otros agonistas adrenérgicos β_2 , el indacaterol debe utilizarse con cautela en pacientes con trastornos cardiovasculares (arteriopatía coronaria, infarto agudo de miocardio, arritmias cardíacas e hipertensión), con trastornos convulsivos o tirotoxicosis, o excesivamente sensibles a los agonistas adrenérgicos β_2 .

Al igual que sucede con otros adrenérgicos β_2 , Onbrize Breezhaler no debe utilizarse con mayor frecuencia ni en dosis superiores a las recomendadas.

Onbrize Breezhaler no debe administrarse simultáneamente con otros agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada ni con medicamentos que contienen dichos agonistas.

Efectos cardiovasculares

Al igual que otros agonistas adrenérgicos β_2 , el indacaterol puede tener efectos cardiovasculares clínicamente significativos en algunos pacientes, objetivables por el aumento de la frecuencia del pulso, la tensión arterial o los síntomas. Si aparecen estos efectos, puede que haya que suspender el tratamiento. Se ha observado, asimismo, que los agonistas adrenérgicos β inducen alteraciones del ECG, como aplanamiento de la onda T, prolongación del intervalo QT y depresión del segmento ST, si bien se desconoce la trascendencia clínica de estas observaciones.

En los ensayos clínicos en los que Onbrize Breezhaler se administró a las dosis terapéuticas recomendadas no se han observado efectos clínicamente importantes en la prolongación del intervalo QTc.

Hipopotasemia

En algunos pacientes, los agonistas adrenérgicos β_2 pueden inducir una hipopotasemia importante, capaz de provocar efectos adversos cardiovasculares. El descenso del potasio sérico suele ser transitorio y no requiere administrar suplementos. En pacientes con EPOC grave, la hipoxia y el tratamiento concomitante pueden intensificar la hipopotasemia, lo que puede aumentar la propensión a las arritmias cardíacas.

Hyperglucemia

La inhalación de dosis elevadas de agonistas adrenérgicos β_2 puede acrecentar la concentración plasmática de glucosa. Al iniciar un tratamiento

con Onbrize Breezhaler, dicha concentración debe vigilarse más estrechamente en los pacientes diabéticos.

En los ensayos clínicos, las variaciones clínicamente significativas de la glucemia fueron por lo general entre un 1 y un 2% más frecuentes con Onbrize Breezhaler (administrado en las dosis recomendadas) que con el placebo. Onbrize Breezhaler no ha sido estudiado en pacientes con diabetes mellitus insuficientemente controlada.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Los antecedentes de seguridad de Onbrize Breezhaler incluyen la exposición durante un máximo de un año a dosis entre dos y cuatro veces superiores a las dosis terapéuticas recomendadas.

Las reacciones adversas más frecuentes con las dosis recomendadas consistieron en rinofaringitis, infección de las vías respiratorias altas, tos, cefalea y espasmos musculares. La gran mayoría fueron de grado leve o moderado y se volvieron menos frecuentes en el curso del tratamiento.

Con las dosis recomendadas, el conjunto de las reacciones adversas a Onbrize Breezhaler en pacientes con EPOC pone de manifiesto unos efectos sistémicos de la estimulación adrenérgica β_2 carentes de trascendencia clínica. La variación media de la frecuencia cardíaca era inferior a un latido por minuto, y la taquicardia era infrecuente y se notificó con una frecuencia similar a la registrada con el placebo. No se detectaron prolongaciones significativas del intervalo QTcF en comparación con el placebo. La frecuencia de intervalos QTcF apreciablemente prolongados [es decir, >450 ms (hombres) y >470 ms (mujeres)] y las notificaciones de hipopotasemia fueron similares a las registradas con placebo. La media de las variaciones máximas de la glucemia era similar con Onbrize Breezhaler y con placebo.

Descripción de la población

El programa de desarrollo clínico de fase III de Onbrize Breezhaler constó de 16 estudios clave y en él participaron más de 9000 pacientes con diagnóstico clínico de EPOC entre moderada y grave. Se agruparon los datos de seguridad farmacológica de 11 de dichos estudios, en los que el tratamiento duró 12 semanas como mínimo, correspondientes a 4764 pacientes expuestos a dosis de indacaterol de hasta 600 μg una vez al día, de los

cuales 2611 recibían 150 µg una vez al día y 1157 recibían 300 µg una vez al día. Aproximadamente el 41% de los pacientes padecían EPOC grave. La media de edad de los pacientes era de 64 años, el 48% tenían 65 años o más, y la mayoría (80%) eran de raza blanca.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas de la tabla 1 proceden de la mencionada base de datos agrupados de seguridad en la EPOC y se citan según la clasificación de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA y se ordenan por orden decreciente de frecuencia en la pauta diaria de 150 µg de indacaterol. En cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se enumeran por orden de frecuencia, primero las más frecuentes. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100, < 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000, < 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$), incluidas las notificaciones aisladas.

Tabla 1 Reacciones adversas de la base de datos agrupados de seguridad en la EPOC

Reacciones adversas	Indacaterol 150 µg u.v.d N= 2611 n (%)	Indacaterol 300 µg u.v.d N= 1157 n (%)	Placebo N= 2012 n (%)	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones				
- Rinofaringitis	187 (8,4)	165 (14,3)	189 (8,4)	Muy frecuente
- Infección de las vías respiratorias altas	175 (6,7)	164 (14,2)	208 (10,2)	Muy frecuente
- Sinusitis	52 (2,0)	37 (3,2)	42 (2,1)	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario				
- Hipersensibilidad ¹	11 (0,4)	4 (0,4)	7 (0,4)	Infrecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
- Diabetes e hiperglucemia ^a	18 (0,7)	19 (1,6)	18 (0,9)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso				
- Cefalea	93 (3,6)	43 (3,7)	61 (3,0)	Frecuente
- Mareos	37 (1,4)	29 (2,5)	40 (2,0)	Frecuente
- Parestesia	9 (0,3)	3 (0,3)	3 (0,2)	Infrecuente
Trastornos cardíacos				
- Cardiopatía isquémica ^a	22 (0,8)	19 (1,6)	8 (0,4)	Frecuente
- Palpitaciones	13 (0,5)	14 (1,2)	23 (1,1)	Frecuente
- Fibrilación auricular	12 (0,5)	8 (0,7)	11 (0,5)	Infrecuente
- Taquicardia	5 (0,2)	7 (0,6)	8 (0,4)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				
- Tos	129 (4,9)	95 (8,2)	104 (5,2)	Frecuente
- Dolor faringolaríngeo, incluida la irritación de la garganta	50 (1,9)	37 (3,2)	33 (1,6)	Frecuente
- Rinorrea	40 (1,5)	37 (3,2)	22 (1,1)	Frecuente
- Broncoespasmo paradójico	5 (0,2)	8 (0,7)	13 (0,7)	Infrecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
- Prurito/exantema	22 (0,8)	17 (1,5)	19 (0,9)	Frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo				
- Espasmos musculares	46 (1,8)	40 (3,5)	21 (1,0)	Frecuente
- Dolor osteomuscular	16 (0,6)	26 (2,3)	23 (1,1)	Frecuente
- Mialgia	23 (0,9)	8 (0,7)	12 (0,6)	Infrecuente
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración				
- Dolor torácico	33 (1,3)	19 (1,6)	24 (1,2)	Frecuente
- Edema periférico	28 (1,1)	16 (1,4)	13 (0,7)	Frecuente

Las reacciones adversas proceden de la base de datos agrupados de seguridad en la EPOC. La frecuencia de cada una de ellas se basa en el porcentaje de pacientes que padecieron la reacción adversa respectiva en la población con EPOC usada para el análisis de la seguridad. La categoría de frecuencia se basa en la dosis de 150 µg o de 300 µg, la que proporcione el porcentaje más alto. Se han notificado casos de hipersensibilidad asociados al uso de Onbrize Breezhaler después de la aprobación del producto. Como estos casos fueron notificados de forma espontánea por una población de tamaño incierto no siempre es posible estimar su frecuencia, ni establecer una relación causal con el uso del medicamento, de modo que su frecuencia se calculó a partir de la experiencia recabada en los ensayos clínicos. Los términos marcados con asterisco (*) son términos de búsqueda estándar en el MedDRA.

Con una dosis más alta no recomendada, es decir, con 600 µg administrados una vez al día, las reacciones adversas a Onbrize Breezhaler eran, en conjunto, similares a las observadas con las dosis recomendadas. También se registraron temblores. La rinofaringitis y los espasmos musculares, las cefaleas y el edema periférico fueron más frecuentes que con las dosis recomendadas.

Reacciones adversas específicas

En ensayos clínicos de fase III, profesionales sanitarios observaron que, en las visitas al consultorio, una media del 17-20% de los pacientes presentaba tos esporádica que solía aparecer en los 15 segundos posteriores a la inhalación y generalmente duraba 5 segundos. En general, esta tos que aparecía tras la inhalación se toleraba bien, y en los estudios en los que se administraron las dosis recomendadas no obligó a ningún paciente a dejar el tratamiento (la tos es un síntoma de EPOC y hasta el 8,2% de los pacientes refirieron tos como acontecimiento adverso). No hay pruebas de que la tos que aparece tras la inhalación se asocie a broncoespasmo, exacerbaciones, agravamiento de la enfermedad o pérdida de eficacia.

Nuevas interacciones:

Fármacos que prolongan el intervalo QTc

Al igual que otros agonistas adrenérgicos β₂, Onbrize Breezhaler debe administrarse con precaución en pacientes que estén recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos o cualquier otro medicamento que prolongue el intervalo QT, ya que los efectos de estos

fármacos sobre dicho intervalo pueden potenciarse. Los medicamentos que prolongan el intervalo QT pueden elevar el riesgo de arritmia ventricular.

Simpaticomiméticos

La administración concurrente de otros simpaticomiméticos (solos o como integrantes de una politerapia) puede potenciar los efectos adversos de Onbrize Breezhaler.

Hipopotasemia

La coadministración de derivados metilxantínicos, corticoides o diuréticos no ahorradores de potasio puede intensificar el posible efecto hipopotasemiante de los agonistas adrenérgicos β_2 .

Betabloqueantes

Los betabloqueantes pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas adrenérgicos β_2 . Por ello, no debe administrarse Onbrize Breezhaler junto con betabloqueantes (incluidos los colirios) a menos que su uso esté claramente justificado. Cuando sean necesarios, se optará preferentemente por betabloqueantes cardioselectivos, aunque deben administrarse con precaución.

Interacciones farmacológicas asociadas al metabolismo y a transportadores

La inhibición de los principales responsables de la depuración del indacaterol, el CYP3A4 y la glucoproteína P (P-gp), no afecta la inocuidad de las dosis terapéuticas de Onbrize Breezhaler. Se llevaron a cabo estudios de interacción farmacológica utilizando inhibidores potentes y específicos del CYP3A4 y la P-gp (es decir, ketoconazol, eritromicina, verapamilo y ritonavir). Con el uso del verapamilo como inhibidor prototípico de la P-gp, el AUC se multiplicó por 1,4-2 y la $C_{m\acute{a}x}$ por 1,5. La coadministración de eritromicina y Onbrize Breezhaler multiplicó el AUC por 1,4-1,6 y la $C_{m\acute{a}x}$ por 1,2. La inhibición conjunta de P-gp y CYP3A4 por el ketoconazol, inhibidor doble muy potente, multiplicó el AUC por 2 y la $C_{m\acute{a}x}$ por 1,4. El tratamiento simultáneo con ritonavir, otro inhibidor doble del CYP3A4 y la P-gp, aumentó entre 1,6 y 1,8 veces el AUC, pero no afectó a la $C_{m\acute{a}x}$. Considerados en conjunto, los datos indican que la depuración sistémica está influida por la modulación de la actividad de Pgp y de CYP3A4, y que la duplicación del AUC causada por el potente inhibidor doble ketoconazol refleja el impacto de la máxima inhibición conjunta. Dados los antecedentes de seguridad del tratamiento con Onbrize Breezhaler en ensayos clínicos de hasta un año de duración con dosis entre dos y cuatro veces superiores a las terapéuticas

recomendadas, la magnitud de los aumentos de la exposición como consecuencia de interacciones farmacológicas no plantea problemas de seguridad.

No se han observado interacciones farmacológicas entre Onbrize Breezhaler y medicamentos coadministrados. Los estudios in vitro han indicado que la capacidad del indacaterol de causar interacciones metabólicas con medicamentos es insignificante en los niveles de exposición sistémica que se alcanzan en la práctica clínica.

3.1.9.11. SOVALDI®

Expediente : 20092040
Radicado : 2017102001 / 20181118157
Fecha : 14/06/2018
Interesado : Gador S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 400mg de Sofosbuvir

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Sovaldi® es un inhibidor análogo nucleotídico de la polimerasa ns5b del virus de la hepatitis C (HCV) indicado para el tratamiento de la infección por hepatitis c crónica (HCC) como componente de un régimen de tratamiento antiviral combinado. - se ha establecido la eficacia de sovaldi® en sujetos infectados por los genotipos 1, 2, 3 o 4 del HCV, incluso aquellos con carcinoma hepatocelular que reúne los criterios de milán (en espera de trasplante de hígado) y aquellos coinfectados por el HCV/HIV-1 deben considerarse los siguientes aspectos al iniciar el tratamiento con Sovaldi®: - no se recomienda la monoterapia con Sovaldi® para el tratamiento de la HCC. - el régimen y la duración del tratamiento dependen tanto del genotipo viral como de la población de pacientes la respuesta al tratamiento varía en función de los factores basales del huésped y del virus.

Contraindicaciones:

- Cuando se administre sovaldi® en combinación con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina, las contraindicaciones correspondientes a dichos agentes también se aplican a las politerapias. Consulte la ficha técnica del peginterferón alfa y de la ribavirina para obtener una lista de sus contraindicaciones.

- el tratamiento combinado de sovaldi® con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina está contraindicado en mujeres que estén embarazadas o que puedan quedar embarazadas, además de hombres cuyas parejas de sexo femenino estén embarazadas, debido a los riesgos de defectos congénitos y muerte fetal asociados con la ribavirina.

Precauciones y advertencias: 1. Bradicardia sintomática grave al coadministrarse con amiodarona y otro antiviral de acción directa contra el HCV. Durante la experiencia de su comercialización, se han informado casos de bradicardia sintomática y casos que han requerido el implante de un marcapasos al coadministrar amiodarona con sovaldi® en combinación con un fármaco experimental (inhibidor de ns5a) o simeprevir. Se informó un paro cardíaco de desenlace fatal en un paciente que recibió un tratamiento que incluía sofosbuvir (harvoni [ledipasvir/sofosbuvir]). Por lo general, la bradicardia se ha presentado dentro de unas pocas horas a días después de haber iniciado el tratamiento contra el hcv, pero se han observado casos hasta 2 semanas después de su inicio. Los pacientes que además usan betabloqueadores o aquellos que padecen comorbilidades cardíacas subyacentes y/o enfermedad hepática avanzada pueden tener mayor riesgo de presentar bradicardia sintomática al coadministrar amiodarona. Por lo general, la bradicardia cedió después de suspender el tratamiento contra el HCV. Se desconoce cuál es el mecanismo para este efecto. No se recomienda coadministrar amiodarona con sovaldi® en combinación con otro antiviral de acción directa (AAD). En el caso de pacientes que toman amiodarona y que no tienen ninguna otra alternativa terapéutica viable, y a quienes se les coadministrará sovaldi® y otro antiviral de acción directa:

- se debe asesorar a los pacientes respecto del riesgo de presentar bradicardia sintomática grave. - se recomienda internar al paciente para realizar un monitoreo cardíaco durante las primeras 48 horas posteriores a la coadministración. Después, se recomienda el control diario de la frecuencia cardíaca de manera ambulatoria o realizado por el propio paciente, durante al menos las primeras 2 semanas de tratamiento. Los pacientes tratados con sovaldi® en combinación con otro antiviral de acción directa y que necesitan iniciar tratamiento con amiodarona debido a que no tienen ninguna otra opción terapéutica viable deben someterse al monitoreo cardíaco descrito anteriormente. Dado que la amiodarona posee una vida media prolongada, los pacientes que suspendan su uso inmediatamente antes de comenzar el tratamiento con sovaldi® en combinación con un antiviral de acción directa también deben someterse al monitoreo cardíaco descrito anteriormente. Los pacientes que desarrollan signos o síntomas de bradicardia

deben procurar obtener evaluación médica de inmediato. Los síntomas pueden incluir un cuasidesmayo o desmayo, mareos o aturdimiento, malestar, debilidad, cansancio excesivo, falta de aliento, dolor torácico, confusión o alteraciones de la memoria. 2. Embarazo: uso con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina. La ribavirina puede causar defectos congénitos y/o la muerte del feto expuesto, y los estudios en animales han demostrado que los interferones tienen efectos abortivos. Se debe tener extremo cuidado de evitar un embarazo en las pacientes mujeres y en las parejas de sexo femenino de los pacientes varones. No debe iniciarse el tratamiento con ribavirina a menos que se haya obtenido un informe con resultado negativo en una prueba de embarazo inmediatamente antes de iniciar el tratamiento. Cuando se administre sovaldi® en combinación con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina, las mujeres con capacidad de concebir y sus parejas de sexo masculino deben utilizar dos métodos anticonceptivos eficaces mientras estén en tratamiento y durante al menos 6 meses después de que el tratamiento haya concluido. Deben efectuarse pruebas de embarazo mensuales de rutina durante este tiempo. 3. Uso con inductores potentes de la gp-p. Los fármacos que son inductores potentes de la gp-p en el intestino (p. Ej., rifampicina, hierba de san juan) pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir y reducir el efecto terapéutico de sovaldi®. No deben utilizarse rifampicina ni hierba de san juan junto con sovaldi®.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No.2018005967 emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.1.9.6 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión CO-MAY18-US-APR17
- Información para prescribir versión CO-MAY18-US-APR17

Nueva dosificación:

Posología y administración

Pruebas antes de iniciar el tratamiento

Todos los pacientes deben someterse a análisis de medición del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y del anticuerpo central de la hepatitis B (anti-

HbC) para detectar indicios de infección previa o en curso por el VHB antes de iniciar el tratamiento contra el VHC con Sovaldi.

Posología recomendada

La posología recomendada de Sovaldi consiste en un comprimido de 400 mg, administrado por vía oral, una vez por día con o sin alimentos.

Sovaldi se administra en combinación con ribavirina o en combinación con interferón pegilado y ribavirina para el tratamiento del VHC. En la Tabla 1, se indican el régimen terapéutico recomendado y la duración para el tratamiento combinado con Sovaldi.

Para los pacientes coinfectados por el VHC/VIH-1, siga las recomendaciones posológicas dispuestas en la Tabla 1. Consulte la sección *Interacciones medicamentosas (7)* para ver las recomendaciones posológicas en caso de uso concomitante de antivirales contra el VIH-1.

Tabla 1 Régimen terapéutico recomendado y duración para pacientes con genotipo 1, 2, 3 o 4 del VHC

	Población de pacientes	Régimen terapéutico y duración
Genotipo 1 o 4	Sin tratamiento previo sin cirrosis o con cirrosis compensada (clase A de Child Pugh)	SOVALDI + peginterferón alfa ^a + ribavirina ^b 12 semanas
Genotipo 2	Sin tratamiento previo y con tratamiento previo ^c sin cirrosis o con cirrosis compensada (clase A de Child Pugh)	SOVALDI + ribavirina ^b 12 semanas
Genotipo 3	Sin tratamiento previo y con tratamiento previo ^c sin cirrosis o con cirrosis compensada (clase A de Child Pugh)	SOVALDI + ribavirina ^b 24 semanas

- Consulte la información para prescribir del peginterferón alfa para conocer las recomendaciones posológicas para los pacientes con el VHC de genotipo 1 o 4.
- La posología para la ribavirina se determina en función del peso (<75 kg = 1000 mg y ≥75 kg = 1200 mg). La dosis diaria de ribavirina se administra por vía oral con alimentos en dos dosis divididas. Los pacientes con disfunción renal (CrCl ≤50 mL/min) requieren una reducción posológica de la ribavirina; consulte la información para prescribir de la ribavirina.
- Pacientes con tratamiento previo que han fracasado con un régimen basado en interferón con o sin ribavirina.

Pacientes con el VHC de genotipo 1 que no son elegibles para recibir un régimen basado en interferón

El tratamiento con Sovaldi en combinación con ribavirina durante 24 semanas puede considerarse una opción terapéutica para los pacientes infectados por el genotipo 1 que no son elegibles para recibir un régimen basado en interferón. La decisión con respecto al tratamiento debe orientarse a partir de una evaluación de los posibles beneficios y riesgos para el paciente en particular.

Pacientes con carcinoma hepatocelular en espera de trasplante de hígado
Sovaldi se administra en combinación con ribavirina durante un máximo de 48 semanas o hasta el momento del trasplante de hígado, lo que suceda en primera instancia, para prevenir una reinfección por el VHC posterior al trasplante.

Modificaciones posológicas

No se recomienda reducir la dosis de Sovaldi.

Si un paciente presenta una reacción adversa grave posiblemente relacionada con el peginterferón alfa y/o la ribavirina, se debe reducir o suspender la dosis de peginterferón alfa y/o ribavirina, si corresponde, hasta que la reacción adversa se resuelva o disminuya su intensidad. Consulte la información para prescribir del peginterferón alfa y de la ribavirina para obtener información adicional sobre cómo reducir y/o suspender la dosis de peginterferón alfa y/o ribavirina.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Cuando se administre SOVALDI en combinación con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina, las contraindicaciones correspondientes a dichos agentes también se aplican a los tratamientos combinados. Consulte la información para prescribir del peginterferón alfa y de la ribavirina para obtener una lista de sus contraindicaciones

Advertencias y precauciones

Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes coinfectados con VHC y VHB

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis (VHB) en pacientes coinfectados por el VHC/VHB que recibían o habían completado un tratamiento con antivirales de acción directa contra el VHC, y que no estaban recibiendo un tratamiento antiviral contra el VHB. Algunos casos han resultado en hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte. Se han notificado casos en pacientes que son HBsAg-positivos y también en pacientes con indicios serológicos de resolución de la infección por el VHB (es decir, HBsAg negativos y anti-HBc positivos). También se han notificado casos de reactivación del VHB en pacientes que recibían determinados fármacos inmunodepresores o quimioterápicos; el riesgo de reactivación del VHB asociado a un tratamiento con antivirales de acción directa contra el VHC puede incrementarse en estos pacientes.

La reactivación del VHB se caracteriza por un incremento abrupto en la replicación de VHB, que se manifiesta como un rápido aumento en el nivel sérico del ADN del VHB. En los pacientes cuya infección por el VHB se encuentra resuelta, puede producirse una reaparición del HBsAg. La reactivación de la replicación del VHB puede manifestarse junto con hepatitis, es decir, aumentos en los niveles de aminotransferasas y, en los casos más graves, pueden producirse aumentos en los niveles de bilirrubina, insuficiencia hepática y la muerte.

Todos los pacientes deben someterse a análisis de medición de HBsAg y anti-HBc para detectar indicios de infección previa o en curso por el VHB antes de iniciar el tratamiento anti-VHC con Sovaldi. En los pacientes con indicios serológicos de infección por el VHB, se deben monitorear los signos clínicos y de laboratorio para detectar cualquier exacerbación de la hepatitis o la reactivación del VHB durante el tratamiento anti-VHC con Sovaldi y durante el seguimiento posterior al tratamiento. Los pacientes deben iniciar un tratamiento adecuado para controlar la infección por VHB según sea clínicamente indicado.

Bradycardia sintomática grave al coadministrarse con amiodarona

Durante la experiencia durante su comercialización, se han informado casos de bradicardia sintomática y casos que han requerido el implante de un marcapasos al coadministrar amiodarona con un tratamiento que contenga sofosbuvir. Se informó un paro cardíaco de desenlace fatal en un paciente que tomaba amiodarona y a quien fue coadministrado un tratamiento que contenía sofosbuvir (ledipasvir/sofosbuvir). Por lo general, la bradicardia se ha presentado dentro de

unas pocas horas a días después de haber iniciado el tratamiento contra el VHC, pero se han observado casos hasta 2 semanas después de su inicio. Los pacientes que además usan betabloqueadores o aquellos que padecen comorbilidades cardíacas subyacentes y/o enfermedad hepática avanzada pueden tener mayor riesgo de presentar bradicardia sintomática al coadministrar amiodarona. Por lo general, la bradicardia cedió después de suspender el tratamiento contra el VHC. Se desconoce cuál es el mecanismo para este efecto.

No se recomienda coadministrar amiodarona con Sovaldi. En el caso de pacientes que toman amiodarona y que no tienen ninguna otra alternativa terapéutica viable, y a quienes se les coadministrará Sovaldi:

- Se debe asesorar a los pacientes respecto del riesgo de presentar bradicardia sintomática grave.
- Se recomienda internar al paciente para realizar un monitoreo cardíaco durante las primeras 48 horas posteriores a la coadministración. Después, se recomienda el control diario de la frecuencia cardíaca de manera ambulatoria o realizado por el propio paciente, durante al menos las primeras 2 semanas de tratamiento.

Los pacientes tratados con Sovaldi que necesitan iniciar tratamiento con amiodarona debido a que no tienen ninguna otra opción terapéutica viable deben someterse al monitoreo cardíaco descrito anteriormente.

Dado que la amiodarona posee una vida media prolongada, los pacientes que suspendan su uso inmediatamente antes de comenzar el tratamiento con Sovaldi también deben someterse al monitoreo cardíaco descrito anteriormente.

Los pacientes que desarrollan signos o síntomas de bradicardia deben procurar obtener evaluación médica de inmediato. Los síntomas pueden incluir un cuasidesmayo o desmayo, mareos o aturdimiento, malestar, debilidad, cansancio excesivo, falta de aliento, dolor torácico, confusión o alteraciones de la memoria.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas graves descritas a continuación también se mencionan en otras secciones del prospecto:

- Bradicardia sintomática grave al coadministrarse con amiodarona.

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones sumamente variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas obtenidas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Cuando se administre Sovaldi con ribavirina o peginterferón alfa/ribavirina, consulte la información para prescribir respectiva para ver una descripción de las reacciones adversas asociadas con su uso.

La evaluación de la seguridad de Sovaldi se basó en los datos combinados obtenidos de ensayos clínicos de fase 3 (tanto controlados como no controlados) en los que se incluyeron:

- 650 sujetos que recibieron tratamiento combinado con Sovaldi + ribavirina (RBV) durante 12 semanas;
- 98 sujetos que recibieron tratamiento combinado con Sovaldi + ribavirina durante 16 semanas;
- 250 sujetos que recibieron tratamiento combinado con Sovaldi + ribavirina durante 24 semanas;
- 327 sujetos que recibieron tratamiento combinado con Sovaldi + peginterferón (Peg-IFN) alfa + ribavirina durante 12 semanas;
- 243 sujetos que recibieron peginterferón alfa + ribavirina durante 24 semanas; y
- 71 sujetos que recibieron placebo (PBO) durante 12 semanas La proporción de sujetos que suspendieron de modo permanente el tratamiento debido a eventos adversos fue del 4 % para los sujetos que recibieron placebo, 1 % para los sujetos que recibieron Sovaldi + ribavirina durante 12 semanas, menos del 1 % para los sujetos que recibieron Sovaldi + ribavirina durante 24 semanas, 11 % para los sujetos que recibieron peginterferón alfa + ribavirina durante 24 semanas y 2 % para los sujetos que recibieron Sovaldi + peginterferón alfa + ribavirina durante 12 semanas.

En la Tabla 2, se indican los eventos adversos observados en al menos el 15 % de los sujetos en los ensayos clínicos de fase 3 descritos anteriormente. Se muestra una tabulación paralela para simplificar la presentación; los ensayos no deben

compararse de manera directa debido a las diferencias en los diseños de los ensayos.

Los eventos adversos más frecuentes (al menos el 20 %) para el tratamiento combinado con Sovaldi + ribavirina fueron fatiga y dolor de cabeza. Los eventos adversos más frecuentes (al menos el 20 %) para el tratamiento combinado con Sovaldi + peginterferón alfa + ribavirina fueron fatiga, dolor de cabeza, náuseas, insomnio y anemia.

Tabla 2 Eventos adversos (todos los grados, independientemente de la causalidad) informados en ≥ 15 % de los sujetos infectados por el VHC en cualquier grupo de tratamiento

	Regímenes sin interferón			Regímenes con interferón	
	PBO 12 semanas N=71	SOVALDI + RBV ^a 12 semanas N=650	SOVALDI + RBV ^a 24 semanas N=250	Peg-IFN alfa + RBV ^b 24 semanas N=243	SOVALDI + Peg-IFN alfa + RBV ^a 12 semanas N=327
Fatiga	24 %	38 %	30 %	55 %	59 %
Dolor de cabeza	20 %	24 %	30 %	44 %	36 %
Náuseas	18 %	22 %	13 %	29 %	34 %
Insomnio	4 %	15 %	16 %	29 %	25 %
Prurito	8 %	11 %	27 %	17 %	17 %
Anemia	0 %	10 %	6 %	12 %	21 %
Astenia	3 %	6 %	21 %	3 %	5 %
Erupción cutánea	8 %	8 %	9 %	18 %	18 %
Disminución del apetito	10 %	6 %	6 %	18 %	18 %
Escalofríos	1 %	2 %	2 %	18 %	17 %
Enfermedad pseudogripal	3 %	3 %	6 %	18 %	16 %
Pirexia	0 %	4 %	4 %	14 %	18 %
Diarrea	6 %	9 %	12 %	17 %	12 %
Neutropenia	0 %	<1 %	<1 %	12 %	17 %
Mialgia	0 %	6 %	9 %	16 %	14 %
Irritabilidad	1 %	10 %	10 %	16 %	13 %

- a. Los sujetos recibieron ribavirina en función del peso (1000 mg por día si pesaban <75 kg o 1200 mg por día si pesaban ≥75 kg).
- b. Los sujetos recibieron 800 mg de ribavirina por día independientemente del peso.

A excepción de la anemia y la neutropenia, la mayoría de los eventos presentados en la Tabla 2 se produjeron con una intensidad de grado 1 en los regímenes que incluían Sovaldi.

Reacciones adversas menos frecuentes informadas en ensayos clínicos (menos del 1 %): Las siguientes reacciones adversas se produjeron en menos del 1 % de los sujetos que recibieron Sovaldi bajo un régimen combinado en cualquiera de los ensayos. Estos eventos se han incluido debido a su gravedad o a una evaluación de posible relación causal.

Efectos hematológicos: pancitopenia (particularmente en sujetos que recibieron interferón pegilado concomitante).

Trastornos psiquiátricos: depresión grave (particularmente en sujetos con antecedentes de enfermedad psiquiátrica preexistente), incluso ideación suicida y suicidio.

Anomalías de laboratorio:

En la Tabla 3, se describen los cambios en los parámetros hematológicos seleccionados. Se muestra una tabulación paralela para simplificar la presentación; los ensayos no deben compararse de manera directa debido a las diferencias en los diseños de los ensayos.

Tabla 3 Porcentaje de sujetos con informes de parámetros hematológicos seleccionados

Parámetros hematológicos	Regímenes sin interferón			Regímenes con interferón	
	PBO 12 semanas	SOVALDI + RBV ^a 12 semanas	SOVALDI + RBV ^a 24 semanas	Peg-IFN + RBV ^b 24 semanas	SOVALDI + Peg-IFN + RBV ^a 12 semanas
	N=71	N=647	N=250	N=242	N=327

Parámetros hematológicos	Regímenes sin interferón			Regímenes con interferón	
	PBO 12 semanas	SOVALDI + RBV ^a 12 semanas	SOVALDI + RBV ^a 24 semanas	Peg-IFN + RBV ^b 24 semanas	SOVALDI + Peg-IFN + RBV ^a 12 semanas
Hemoglobina (g/dL)					
<10	0	8 %	6 %	14 %	23 %
<8,5	0	1 %	<1 %	2 %	2 %
Neutrófilos (x10 ⁹ /L)					
≥0,5 - <0,75	1 %	<1 %	0	12 %	15 %
<0,5	0	<1 %	0	2 %	5 %
Plaquetas (x10 ⁹ /L)					
≥25 - <50	3 %	<1 %	1 %	7 %	<1 %
<25	0	0	0	0	0

- a. Los sujetos recibieron ribavirina en función del peso (1000 mg por día si pesaban <75 kg o 1200 mg por día si pesaban ≥75 kg).
 b. Los sujetos recibieron 800 mg de ribavirina por día independientemente del peso.

Elevaciones de bilirrubina

No se observó una elevación de la bilirrubina total superior a 2,5xLSN en ninguno de los sujetos del grupo tratado con Sovaldi + peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas, y se observaron elevaciones en el 1 %, 3 % y 3 % de los sujetos de los grupos tratados con peginterferón alfa + ribavirina por 24 semanas, Sovaldi + ribavirina por 12 semanas y Sovaldi + ribavirina por 24 semanas, respectivamente. Los niveles de bilirrubina alcanzaron el valor máximo durante la primera y la segunda semana de tratamiento; posteriormente, disminuyeron y volvieron a los

niveles basales en la semana 4 posterior al tratamiento. Estas elevaciones de bilirrubina no estuvieron asociadas con elevaciones de transaminasas.

Elevaciones de creatina cinasa

La creatina cinasa se evaluó en los ensayos FISSION y NEUTRINO. Se observó una elevación asintomática de la creatina cinasa en casos aislados, que alcanzó un valor mayor o igual que 10xLSN en menos del 1 %, 1 % y 2 % de los sujetos de los grupos tratados con peginterferón alfa + ribavirina por 24 semanas, Sovaldi + peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas y SOVALDI + ribavirina por 12 semanas, respectivamente.

Elevaciones de lipasas

Se observó una elevación asintomática de lipasas en casos aislados, que alcanzó un valor superior o igual a 3xLSN en menos del 1 %, 2 %, 2 % y 2 % de los sujetos de los grupos tratados con Sovaldi + peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas, Sovaldi + ribavirina por 12 semanas, Sovaldi + ribavirina por 24 semanas y peginterferón alfa + ribavirina por 24 semanas, respectivamente.

Pacientes coinfectados por el VHC/VIH-1

Se evaluó el uso de SOVALDI en combinación con ribavirina en 223 sujetos coinfectados por el VHC/VIH-1. El perfil de seguridad en los sujetos coinfectados por el VHC/VIH-1 fue similar al perfil observado en los sujetos mono infectados por el VHC. Se observó un nivel elevado de bilirrubina total (grado 3 o 4) en 30/32 (94 %) sujetos que recibieron atazanavir como parte del régimen antirretroviral. Ninguno de los sujetos presentó aumentos concomitantes de las transaminasas. Entre los sujetos que no recibieron atazanavir, se observó un nivel elevado de bilirrubina total de grado 3 o 4 en 2 (1,5 %) sujetos, lo cual es similar a la tasa observada en los sujetos mono infectados por el VHC que recibieron Sovaldi + ribavirina en los ensayos de fase 3.

Experiencia durante la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de SOVALDI después de su aprobación. Las reacciones que se presentan durante la comercialización son informadas de manera voluntaria por una población de tamaño indeterminado; por lo tanto, no siempre es posible estimar su frecuencia de manera confiable o establecer una relación de causalidad con la exposición al fármaco.

Trastornos cardíacos

Se ha informado la aparición de bradicardia sintomática grave en pacientes que toman amiodarona e inician tratamiento con un régimen que contenga sofosbuvir

Riesgo de reducción del efecto terapéutico debido al uso con inductores de la gp-P

Los fármacos que son inductores de la gp-P en el intestino (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan) pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir y reducir el efecto terapéutico de Sovaldi. No se recomienda usar rifampicina ni hierba de San Juan junto con Sovaldi.

Riesgos asociados con el tratamiento combinado

Dado que Sovaldi se utiliza en combinación con otros antivirales para el tratamiento de la infección por el VHC, consulte la información para prescribir respectiva para informarse sobre el uso de estos fármacos en combinación con Sovaldi. Las advertencias y precauciones relacionadas con estos fármacos también se aplican a su uso en el tratamiento combinado con Sovaldi

Suspensión de la administración de dosis

Si se suspende de modo permanente el uso de los otros agentes administrados en combinación con Sovaldi, también debe suspenderse el uso de Sovaldi.

Disfunción renal grave y enfermedad renal terminal

No se puede recomendar una posología específica para los pacientes con disfunción renal grave (Tasa de Filtración Glomerular estimada [TFGe] inferior a 30 mL/min/1,73 m²) o con enfermedad renal terminal (ERT) debido a las altas exposiciones (hasta 20 veces mayor) del metabolito predominante del sofosbuvir.

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 3.1.9.6., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión CO-MAY18-US-APR17**
- **Información para prescribir versión CO-MAY18-US-APR17**

Nueva dosificación:

Posología y administración

Pruebas antes de iniciar el tratamiento

Todos los pacientes deben someterse a análisis de medición del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y del anticuerpo central de la hepatitis B (anti-HBc) para detectar indicios de infección previa o en curso por el VHB antes de iniciar el tratamiento contra el VHC con Sovaldi.

Posología recomendada

La posología recomendada de Sovaldi consiste en un comprimido de 400 mg, administrado por vía oral, una vez por día con o sin alimentos.

Sovaldi se administra en combinación con ribavirina o en combinación con interferón pegilado y ribavirina para el tratamiento del VHC. En la Tabla 1, se indican el régimen terapéutico recomendado y la duración para el tratamiento combinado con Sovaldi.

Para los pacientes coinfectados por el VHC/VIH-1, siga las recomendaciones posológicas dispuestas en la Tabla 1. Consulte la sección *Interacciones medicamentosas (7)* para ver las recomendaciones posológicas en caso de uso concomitante de antivirales contra el VIH-1.

Tabla 1 Régimen terapéutico recomendado y duración para pacientes con genotipo 1, 2, 3 o 4 del VHC

	Población de pacientes	Régimen terapéutico y duración
Genotipo 1 o 4	Sin tratamiento previo sin cirrosis o con cirrosis compensada (clase A de Child Pugh)	SOVALDI + peginterferón alfa ^a + ribavirina ^b 12 semanas
Genotipo 2	Sin tratamiento previo y con tratamiento previo ^c sin cirrosis o con cirrosis compensada (clase A de Child Pugh)	SOVALDI + ribavirina ^b 12 semanas
Genotipo 3	Sin tratamiento previo y con tratamiento previo ^c sin cirrosis o con cirrosis compensada (clase A de Child Pugh)	SOVALDI + ribavirina ^b 24 semanas

- a. Consulte la información para prescribir del peginterferón alfa para conocer las recomendaciones posológicas para los pacientes con el VHC de genotipo 1 o 4.
- b. La posología para la ribavirina se determina en función del peso (<75 kg = 1000 mg y ≥75 kg = 1200 mg). La dosis diaria de ribavirina se administra por vía oral con alimentos en dos dosis divididas. Los pacientes con disfunción renal (CrCl ≤50 mL/min) requieren una reducción posológica de la ribavirina; consulte la información para prescribir de la ribavirina.
- c. Pacientes con tratamiento previo que han fracasado con un régimen basado en interferón con o sin ribavirina.

Pacientes con el VHC de genotipo 1 que no son elegibles para recibir un régimen basado en interferón

El tratamiento con Sovaldi en combinación con ribavirina durante 24 semanas puede considerarse una opción terapéutica para los pacientes infectados por el genotipo 1 que no son elegibles para recibir un régimen basado en interferón. La decisión con respecto al tratamiento debe orientarse a partir de una evaluación de los posibles beneficios y riesgos para el paciente en particular.

Pacientes con carcinoma hepatocelular en espera de trasplante de hígado
Sovaldi se administra en combinación con ribavirina durante un máximo de 48 semanas o hasta el momento del trasplante de hígado, lo que suceda en primera instancia, para prevenir una reinfección por el VHC posterior al trasplante.

Modificaciones posológicas

No se recomienda reducir la dosis de Sovaldi.

Si un paciente presenta una reacción adversa grave posiblemente relacionada con el peginterferón alfa y/o la ribavirina, se debe reducir o suspender la dosis de peginterferón alfa y/o ribavirina, si corresponde, hasta que la reacción adversa se resuelva o disminuya su intensidad. Consulte la información para prescribir del peginterferón alfa y de la ribavirina para obtener información adicional sobre cómo reducir y/o suspender la dosis de peginterferón alfa y/o ribavirina.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Cuando se administre SOVALDI en combinación con ribavirina o con peginterferón alfa/ribavirina, las contraindicaciones correspondientes a dichos agentes también se aplican a los tratamientos combinados. Consulte la información para prescribir del peginterferón alfa y de la ribavirina para obtener una lista de sus contraindicaciones

Advertencias y precauciones

Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes coinfectados con VHC y VHB

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis (VHB) en pacientes coinfectados por el VHC/VHB que recibían o habían completado un tratamiento con antivirales de acción directa contra el VHC, y que no estaban recibiendo un tratamiento antiviral contra el VHB. Algunos casos han resultado en hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte. Se han notificado casos en pacientes que son HBsAg-positivos y también en pacientes con indicios serológicos de resolución de la infección por el VHB (es decir, HBsAg negativos y anti-HBc positivos). También se han notificado casos de reactivación del VHB en pacientes que recibían determinados fármacos inmunodepresores o quimioterápicos; el riesgo de reactivación del VHB asociado a un tratamiento con antivirales de acción directa contra el VHC puede incrementarse en estos pacientes.

La reactivación del VHB se caracteriza por un incremento abrupto en la replicación de VHB, que se manifiesta como un rápido aumento en el nivel sérico del ADN del VHB. En los pacientes cuya infección por el VHB se encuentra resuelta, puede producirse una reaparición del HBsAg. La reactivación de la replicación del VHB puede manifestarse junto con hepatitis, es decir, aumentos en los niveles de aminotransferasas y, en los casos más graves, pueden producirse aumentos en los niveles de bilirrubina, insuficiencia hepática y la muerte.

Todos los pacientes deben someterse a análisis de medición de HBsAg y anti-HBc para detectar indicios de infección previa o en curso por el VHB antes de iniciar el tratamiento anti-VHC con Sovaldi. En los pacientes con indicios serológicos de infección por el VHB, se deben monitorear los signos clínicos y de laboratorio para detectar cualquier exacerbación de la hepatitis o la reactivación del VHB durante el tratamiento anti-VHC con Sovaldi y durante el seguimiento posterior al tratamiento. Los pacientes deben iniciar

un tratamiento adecuado para controlar la infección por VHB según sea clínicamente indicado.

Bradicardia sintomática grave al coadministrarse con amiodarona

Durante la experiencia durante su comercialización, se han informado casos de bradicardia sintomática y casos que han requerido el implante de un marcapasos al coadministrar amiodarona con un tratamiento que contenga sofosbuvir. Se informó un paro cardíaco de desenlace fatal en un paciente que tomaba amiodarona y a quien fue coadministrado un tratamiento que contenía sofosbuvir (ledipasvir/sofosbuvir). Por lo general, la bradicardia se ha presentado dentro de unas pocas horas a días después de haber iniciado el tratamiento contra el VHC, pero se han observado casos hasta 2 semanas después de su inicio. Los pacientes que además usan betabloqueadores o aquellos que padecen comorbilidades cardíacas subyacentes y/o enfermedad hepática avanzada pueden tener mayor riesgo de presentar bradicardia sintomática al coadministrar amiodarona. Por lo general, la bradicardia cedió después de suspender el tratamiento contra el VHC. Se desconoce cuál es el mecanismo para este efecto.

No se recomienda coadministrar amiodarona con Sovaldi. En el caso de pacientes que toman amiodarona y que no tienen ninguna otra alternativa terapéutica viable, y a quienes se les coadministrará Sovaldi:

- Se debe asesorar a los pacientes respecto del riesgo de presentar bradicardia sintomática grave.
- Se recomienda internar al paciente para realizar un monitoreo cardíaco durante las primeras 48 horas posteriores a la coadministración. Después, se recomienda el control diario de la frecuencia cardíaca de manera ambulatoria o realizado por el propio paciente, durante al menos las primeras 2 semanas de tratamiento.

Los pacientes tratados con Sovaldi que necesitan iniciar tratamiento con amiodarona debido a que no tienen ninguna otra opción terapéutica viable deben someterse al monitoreo cardíaco descrito anteriormente.

Dado que la amiodarona posee una vida media prolongada, los pacientes que suspendan su uso inmediatamente antes de comenzar el tratamiento con Sovaldi también deben someterse al monitoreo cardíaco descrito anteriormente.

Los pacientes que desarrollan signos o síntomas de bradicardia deben procurar obtener evaluación médica de inmediato. Los síntomas pueden incluir un cuasi-desmayo o desmayo, mareos o aturdimiento, malestar, debilidad, cansancio excesivo, falta de aliento, dolor torácico, confusión o alteraciones de la memoria.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas graves descritas a continuación también se mencionan en otras secciones del prospecto:

- Bradicardia sintomática grave al coadministrarse con amiodarona.

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones sumamente variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas obtenidas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Cuando se administre Sovaldi con ribavirina o peginterferón alfa/ribavirina, consulte la información para prescribir respectiva para ver una descripción de las reacciones adversas asociadas con su uso.

La evaluación de la seguridad de Sovaldi se basó en los datos combinados obtenidos de ensayos clínicos de fase 3 (tanto controlados como no controlados) en los que se incluyeron:

- 650 sujetos que recibieron tratamiento combinado con Sovaldi + ribavirina (RBV) durante 12 semanas;
- 98 sujetos que recibieron tratamiento combinado con Sovaldi + ribavirina durante 16 semanas;
- 250 sujetos que recibieron tratamiento combinado con Sovaldi + ribavirina durante 24 semanas;
- 327 sujetos que recibieron tratamiento combinado con Sovaldi + peginterferón (Peg-IFN) alfa + ribavirina durante 12 semanas;
- 243 sujetos que recibieron peginterferón alfa + ribavirina durante 24 semanas; y

- 71 sujetos que recibieron placebo (PBO) durante 12 semanas La proporción de sujetos que suspendieron de modo permanente el tratamiento debido a eventos adversos fue del 4 % para los sujetos que recibieron placebo, 1 % para los sujetos que recibieron Sovaldi + ribavirina durante 12 semanas, menos del 1 % para los sujetos que recibieron Sovaldi + ribavirina durante 24 semanas, 11 % para los sujetos que recibieron peginterferón alfa + ribavirina durante 24 semanas y 2 % para los sujetos que recibieron Sovaldi + peginterferón alfa + ribavirina durante 12 semanas.

En la Tabla 2, se indican los eventos adversos observados en al menos el 15 % de los sujetos en los ensayos clínicos de fase 3 descritos anteriormente. Se muestra una tabulación paralela para simplificar la presentación; los ensayos no deben compararse de manera directa debido a las diferencias en los diseños de los ensayos.

Los eventos adversos más frecuentes (al menos el 20 %) para el tratamiento combinado con Sovaldi + ribavirina fueron fatiga y dolor de cabeza. Los eventos adversos más frecuentes (al menos el 20 %) para el tratamiento combinado con Sovaldi + peginterferón alfa + ribavirina fueron fatiga, dolor de cabeza, náuseas, insomnio y anemia.

Tabla 2 Eventos adversos (todos los grados, independientemente de la causalidad) informados en ≥ 15 % de los sujetos infectados por el VHC en cualquier grupo de tratamiento

	Regímenes sin interferón			Regímenes con interferón	
	PBO 12 semanas	SOVALDI + RBV ^a 12 semanas	SOVALDI + RBV ^a 24 semanas	Peg-IFN alfa + RBV ^b 24 semanas	SOVALDI + Peg-IFN alfa + RBV ^a 12 semanas
	N=71	N=650	N=250	N=243	N=327
Fatiga	24 %	38 %	30 %	55 %	59 %
Dolor de cabeza	20 %	24 %	30 %	44 %	36 %
Náuseas	18 %	22 %	13 %	29 %	34 %
Insomnio	4 %	15 %	16 %	29 %	25 %
Prurito	8 %	11 %	27 %	17 %	17 %
Anemia	0 %	10 %	6 %	12 %	21 %
Astenia	3 %	6 %	21 %	3 %	5 %

	Regímenes sin interferón			Regímenes con interferón	
	PBO 12 semanas	SOVALDI + RBV ^a 12 semanas	SOVALDI + RBV ^a 24 semanas	Peg-IFN alfa + RBV ^b 24 semanas	SOVALDI + Peg-IFN alfa + RBV ^a 12 semanas
Erupción cutánea	8 %	8 %	9 %	18 %	18 %
Disminución del apetito	10 %	6 %	6 %	18 %	18 %
Escalofríos	1 %	2 %	2 %	18 %	17 %
Enfermedad pseudogripal	3 %	3 %	6 %	18 %	16 %
Pirexia	0 %	4 %	4 %	14 %	18 %
Diarrea	6 %	9 %	12 %	17 %	12 %
Neutropenia	0 %	<1 %	<1 %	12 %	17 %
Mialgia	0 %	6 %	9 %	16 %	14 %
Irritabilidad	1 %	10 %	10 %	16 %	13 %

- a. Los sujetos recibieron ribavirina en función del peso (1000 mg por día si pesaban <75 kg o 1200 mg por día si pesaban ≥75 kg).
- b. Los sujetos recibieron 800 mg de ribavirina por día independientemente del peso.

A excepción de la anemia y la neutropenia, la mayoría de los eventos presentados en la Tabla 2 se produjeron con una intensidad de grado 1 en los regímenes que incluían Sovaldi.

Reacciones adversas menos frecuentes informadas en ensayos clínicos (menos del 1 %): Las siguientes reacciones adversas se produjeron en menos del 1 % de los sujetos que recibieron Sovaldi bajo un régimen combinado en cualquiera de los ensayos. Estos eventos se han incluido debido a su gravedad o a una evaluación de posible relación causal.

Efectos hematológicos: pancitopenia (particularmente en sujetos que recibieron interferón pegilado concomitante).

Trastornos psiquiátricos: depresión grave (particularmente en sujetos con antecedentes de enfermedad psiquiátrica preexistente), incluso ideación suicida y suicidio.

Anomalías de laboratorio:

En la Tabla 3, se describen los cambios en los parámetros hematológicos seleccionados. Se muestra una tabulación paralela para simplificar la presentación; los ensayos no deben compararse de manera directa debido a las diferencias en los diseños de los ensayos.

Tabla 3 Porcentaje de sujetos con informes de parámetros hematológicos seleccionados

Parámetros hematológicos	Regímenes sin interferón			Regímenes con interferón	
	PBO 12 semanas	SOVALDI + RBV ^a 12 semanas	SOVALDI + RBV ^a 24 semanas	Peg-IFN + RBV ^b 24 semanas	SOVALDI + Peg-IFN + RBV ^a 12 semanas
	N=71	N=647	N=250	N=242	N=327
Hemoglobina (g/dL)					
<10	0	8 %	6 %	14 %	23 %
<8,5	0	1 %	<1 %	2 %	2 %
Neutrófilos (x10⁹/L)					
≥0,5 - <0,75	1 %	<1 %	0	12 %	15 %
<0,5	0	<1 %	0	2 %	5 %
Plaquetas (x10⁹/L)					
≥25 - <50	3 %	<1 %	1 %	7 %	<1 %
<25	0	0	0	0	0

- a. Los sujetos recibieron ribavirina en función del peso (1000 mg por día si pesaban <75 kg o 1200 mg por día si pesaban ≥75 kg).
- b. Los sujetos recibieron 800 mg de ribavirina por día independientemente del peso.

Elevaciones de bilirrubina

No se observó una elevación de la bilirrubina total superior a 2,5xLSN en ninguno de los sujetos del grupo tratado con Sovaldi + peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas, y se observaron elevaciones en el 1 %, 3 % y 3 % de los sujetos de los grupos tratados con peginterferón alfa + ribavirina por 24 semanas, Sovaldi + ribavirina por 12 semanas y Sovaldi + ribavirina por 24 semanas, respectivamente. Los niveles de bilirrubina alcanzaron el valor máximo durante la primera y la segunda semana de tratamiento; posteriormente, disminuyeron y volvieron a los niveles basales en la semana 4 posterior al tratamiento. Estas elevaciones de bilirrubina no estuvieron asociadas con elevaciones de transaminasas.

Elevaciones de creatina cinasa

La creatina cinasa se evaluó en los ensayos FISSION y NEUTRINO. Se observó una elevación asintomática de la creatina cinasa en casos aislados, que alcanzó un valor mayor o igual que 10xLSN en menos del 1 %, 1 % y 2 % de los sujetos de los grupos tratados con peginterferón alfa + ribavirina por 24 semanas, Sovaldi + peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas y SOVALDI + ribavirina por 12 semanas, respectivamente.

Elevaciones de lipasas

Se observó una elevación asintomática de lipasas en casos aislados, que alcanzó un valor superior o igual a 3xLSN en menos del 1 %, 2 %, 2 % y 2 % de los sujetos de los grupos tratados con Sovaldi + peginterferón alfa + ribavirina por 12 semanas, Sovaldi + ribavirina por 12 semanas, Sovaldi + ribavirina por 24 semanas y peginterferón alfa + ribavirina por 24 semanas, respectivamente.

Pacientes coinfectados por el VHC/VIH-1

Se evaluó el uso de SOVALDI en combinación con ribavirina en 223 sujetos coinfectados por el VHC/VIH-1. El perfil de seguridad en los sujetos coinfectados por el VHC/VIH-1 fue similar al perfil observado en los sujetos mono infectados por el VHC. Se observó un nivel elevado de bilirrubina total (grado 3 o 4) en 30/32 (94 %) sujetos que recibieron atazanavir como parte del régimen antirretroviral. Ninguno de los sujetos presentó aumentos concomitantes de las transaminasas. Entre los sujetos que no recibieron atazanavir, se observó un nivel elevado de bilirrubina total de grado 3 o 4 en 2 (1,5 %) sujetos, lo cual es similar a la tasa observada en los sujetos

monoinfectados por el VHC que recibieron Sovaldi + ribavirina en los ensayos de fase 3.

Experiencia durante la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de SOVALDI después de su aprobación. Las reacciones que se presentan durante la comercialización son informadas de manera voluntaria por una población de tamaño indeterminado; por lo tanto, no siempre es posible estimar su frecuencia de manera confiable o establecer una relación de causalidad con la exposición al fármaco.

Trastornos cardíacos

Se ha informado la aparición de bradicardia sintomática grave en pacientes que toman amiodarona e inician tratamiento con un régimen que contenga sofosbuvir

Riesgo de reducción del efecto terapéutico debido al uso con inductores de la gp-P

Los fármacos que son inductores de la gp-P en el intestino (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan) pueden disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de sofosbuvir y reducir el efecto terapéutico de Sovaldi. No se recomienda usar rifampicina ni hierba de San Juan junto con Sovaldi.

Riesgos asociados con el tratamiento combinado

Dado que Sovaldi se utiliza en combinación con otros antivirales para el tratamiento de la infección por el VHC, consulte la información para prescribir respectiva para informarse sobre el uso de estos fármacos en combinación con Sovaldi. Las advertencias y precauciones relacionadas con estos fármacos también se aplican a su uso en el tratamiento combinado con Sovaldi

Suspensión de la administración de dosis

Si se suspende de modo permanente el uso de los otros agentes administrados en combinación con Sovaldi, también debe suspenderse el uso de Sovaldi.

Disfunción renal grave y enfermedad renal terminal

No se puede recomendar una posología específica para los pacientes con disfunción renal grave (Tasa de Filtración Glomerular estimada [TFGe]

inferior a 30 mL/min/1,73 m²) o con enfermedad renal terminal (ERT) debido a las altas exposiciones (hasta 20 veces mayor) del metabolito predominante del sofosbuvir.

3.1.9.12. JAYDESS®

Expediente : 20046501
Radicado : 2017095464 / 20181005393 / 20181037932
Fecha : 28/02/2018
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada sistema intrauterino contiene 13.5mg de Levonorgestrel Micronizado

Forma farmacéutica: Sistema intrauterino

Indicaciones: Anticoncepción.

Contraindicaciones: - embarazo - enfermedad inflamatoria pélvica aguda o recurrente, o afecciones asociadas con un aumento del riesgo de infecciones pélvicas - cervicitis o vaginitis aguda - endometritis posparto o infección debida a un aborto durante los últimos tres meses - neoplasia cervical - neoplasia maligna uterina o cervical - tumores dependientes de progestágenos - sangrado vaginal anormal de etiología desconocida - anomalía uterina congénita o adquirida, incluidos fibromas que podrían interferir con la colocación y/o retención del sistema intrauterino (por ejemplo, si distorsionan la cavidad uterina) - enfermedad hepática aguda o tumor hepático. - hipersensibilidad al ingrediente activo o alguno de los excipientes. Precauciones y advertencias: jaydess se puede usar con precaución después de consultar a un especialista, o bien se debe considerar la extracción del sistema si existe cualquiera de las siguientes afecciones o si aparece por primera vez durante su uso: - migraña, migraña focal con pérdida visual asimétrica u otros síntomas que indiquen isquemia cerebral transitoria. - dolor de cabeza excepcionalmente intenso - ictericia - aumento marcado de la presión arterial - enfermedad arterial grave, como accidente cerebrovascular o infarto de miocardio. Jaydess se puede usar con precaución en mujeres que tengan enfermedad cardíaca congénita o valvulopatía con riesgo de endocarditis infecciosa. El levonorgestrel en dosis bajas puede afectar la tolerancia a la glucosa, por lo que la concentración de glucosa en sangre se debe supervisar en las mujeres diabéticas que utilicen jaydess.examen médico/consulta médica antes

de la colocación, se debe informar a la mujer acerca de los beneficios y los riesgos de jaydess. Se debe realizar un examen físico que incluya un examen pélvico, un examen de las mamas y un frotis cervical. Se debe descartar la presencia de embarazo y de enfermedades de transmisión sexual. Las infecciones genitales se deben tratar satisfactoriamente antes de la colocación. Se debe determinar la posición del útero y el tamaño de la cavidad uterina. La colocación de jaydess en el fondo del útero es importante para maximizar la eficacia y reducir el riesgo de expulsión. Las instrucciones de colocación se deben seguir cuidadosamente. Se debe hacer énfasis en la capacitación sobre la técnica de colocación correcta. La colocación y la extracción se podrían asociar con algo de dolor y sangrado. El procedimiento puede precipitar una reacción vasovagal (p. Ej., síncope) o convulsiones en una paciente epiléptica. Se debe volver a examinar a la mujer entre 4 y 12 semanas después de la colocación, y una vez al año a partir de entonces, o con más frecuencia si está clínicamente indicado. Jaydess no está diseñado para utilizarse como anticonceptivo después del coito ("anticonceptivo de emergencia"). El sangrado irregular y el manchado menstrual son frecuentes durante los primeros meses de tratamiento con todos los sil-Ing, incluido jaydess. Si el sangrado se vuelve más abundante y/o más irregular con el tiempo, se deben tomar las medidas de diagnóstico adecuadas, ya que el sangrado irregular puede ser un síntoma de pólipos, hiperplasia o cáncer de endometrio.

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 dosificación
- Modificación de grupo etario modificación de
- contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 09
- Información para prescribir versión 09

Nueva dosificación:

Jaydess se coloca en la cavidad uterina y es eficaz hasta por tres años.

La tasa de liberación in vivo es de aproximadamente 14 µg/24 horas después de 24 días y se reduce a aproximadamente 10 µg/24 horas después de 60 días. Luego, declina progresivamente hasta alcanzar los 6 µg/24 horas después de un año y 5 µg/24 horas después de tres años.

La tasa promedio de liberación de levonorgestrel in vivo es de aproximadamente 8 µg/24 horas durante el primer año de uso y 6 µg/24 horas durante el periodo de tres años.

Cuando se ha colocado siguiendo las instrucciones de colocación, Jaydess tiene una tasa de falla de aproximadamente 0.4 % a 1 año y una tasa de falla acumulada de aproximadamente 0.9 % a los 3 años. La tasa de falla también incluye embarazos debido a expulsiones y perforaciones uterinas no detectadas

Colocación y retiro / reemplazo

Se recomienda que Jaydess sólo sea colocado por médicos/profesionales de la salud que tengan experiencia en la colocación del SIL y/o que hayan recibido capacitación sobre el procedimiento de colocación de Jaydess.

Jaydess se debe colocar dentro de la cavidad uterina en los siete días siguientes al inicio de la menstruación.

En las mujeres en edad fértil, Jaydess debería colocarse en la cavidad uterina en los siete días siguientes al inicio de la menstruación. En este caso, no se requiere anticoncepción de respaldo. Jaydess puede colocarse en cualquier momento durante el ciclo si el médico puede estar razonablemente seguro (según lo definido por la Organización Mundial de la Salud) de que la mujer no está embarazada. Si la colocación se realiza más de siete días después del inicio del sangrado menstrual, debe utilizarse un método anticonceptivo de barrera, o la paciente debe abstenerse de mantener relaciones sexuales vaginales durante los siete días siguientes para evitar un embarazo. Considere la posibilidad de ovulación y concepción antes de usar este producto. Jaydess no es conveniente para utilizarse como anticonceptivo

Jaydess se puede reemplazar con un nuevo sistema en cualquier momento del ciclo. Jaydess también se puede colocar inmediatamente después de un aborto del primer trimestre.^{17 18} La colocación posparto se debe posponer hasta la involución completa del útero, no antes de que hayan pasado seis semanas desde el parto¹⁹. Si la involución se retrasa sustancialmente, considere esperar hasta 12 semanas después del parto.

En caso de una colocación difícil y/o dolor o sangrado excepcional durante la colocación o después de ella, debe considerarse la posibilidad de perforación y tomarse las medidas adecuadas, tales como una exploración física y ecográfica.

Jaydess se puede distinguir de otros SIL por la combinación de la visibilidad del anillo de plata en el ultrasonido y el color café de los hilos de extracción. El cuerpo en forma de T de Jaydess contiene sulfato de bario, que lo hace visible en el examen con rayos X.

Jaydess se retira jalando los hilos suavemente con una pinza. Si los hilos no están a la vista y el sistema se detecta en la cavidad uterina durante el examen con ultrasonido, se puede retirar con una pinza delgada. Esto podría requerir la dilatación del canal cervical o una intervención quirúrgica.

El sistema se debe retirar a más tardar al finalizar el tercer año. Si la mujer desea seguir usando el mismo método, se puede colocar un nuevo sistema intrauterino inmediatamente después de haber retirado el sistema intrauterino original.

Si no se desea un embarazo, el retiro se debe realizar en los siete días siguientes al inicio de la menstruación, siempre que la mujer experimente periodos menstruales regulares. Si el sistema se retira en otro momento del ciclo o la mujer no experimenta periodos menstruales regulares y la mujer mantuvo relaciones sexuales durante la semana previa, tiene riesgo de embarazarse. Para asegurar la anticoncepción continua, debe colocarse inmediatamente un nuevo sistema o haber iniciado un método anticonceptivo alternativo.

Después de retirar Jaydess, el sistema se debe examinar para verificar que esté intacto.

Instrucciones de uso y manejo

Jaydess se suministra en un empaque estéril que no se debe abrir hasta que sea necesario para su colocación. El producto expuesto se debe manejar utilizando técnicas asépticas. Si el sello del empaque estéril está roto o parece alterado, el producto no se debe usar.

Contraindicaciones

- Embarazo
- Enfermedad inflamatoria pélvica aguda o recurrente, o afecciones asociadas con un aumento del riesgo de infecciones pélvicas.
- Cervicitis o vaginitis aguda
- Endometritis posparto o infección debida a un aborto durante los últimos tres meses.
- Neoplasia cervical.

- Neoplasia maligna uterina o cervical.
- Tumores dependientes de progestágenos
- Sangrado uterino³⁹ anormal de etiología desconocida
- Anomalía uterina congénita o adquirida, incluidos fibromas que podrían interferir con la colocación y/o retención del sistema intrauterino (por ejemplo, si distorsionan la cavidad uterina)
- Enfermedad hepática aguda o tumor hepático.
- Hipersensibilidad al ingrediente activo o alguno de los excipientes.”

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Jaydess se puede usar con precaución después de consultar a un especialista, o bien se debe considerar el retiro del sistema intrauterino si existe cualquiera de las siguientes afecciones o si aparece por primera vez durante su uso:

- Migraña, migraña focal con pérdida visual asimétrica u otros síntomas que indiquen isquemia cerebral transitoria
- Dolor de cabeza excepcionalmente intenso
- Ictericia
- Aumento marcado de la presión arterial
- Enfermedad arterial severa, como accidente cerebrovascular o infarto de miocardio

Jaydess se puede usar con precaución en mujeres que tengan enfermedad cardíaca congénita o valvulopatía con riesgo de endocarditis infecciosa.

El levonorgestrel en dosis bajas puede afectar la tolerancia a la glucosa, por lo que la concentración de glucosa en sangre se debe supervisar en las mujeres diabéticas que utilicen Jaydess.

- No tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los niveles elevados de enzimas CYP3A4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.

- La exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento.

Examen médico / consulta médica

Antes de la colocación, se debe informar a la mujer acerca de los beneficios y los riesgos de Jaydess. Se debe realizar un examen físico que incluya un examen pélvico y un examen de las mamas. Debe realizarse un frotis cervical si se necesita, de acuerdo con la evaluación del profesional de la salud 1. Se debe descartar la presencia de embarazo y de enfermedades de transmisión sexual. Las infecciones genitales se deben tratar satisfactoriamente antes de la colocación. Acerca del momento de la colocación para excluir el embarazo, ver la sección 'Posología y método de administración'2. Se debe determinar la posición del útero y el tamaño de la cavidad uterina. La colocación de Jaydess en el fondo del útero es importante para maximizar la eficacia y reducir el riesgo de expulsión. Las instrucciones de colocación se deben seguir cuidadosamente.

Se debe hacer énfasis en la capacitación sobre la técnica de colocación correcta.

La colocación y el retiro de Jaydess se podrían asociar con algo de dolor y sangrado. El procedimiento puede precipitar una reacción vasovagal (p. ej., síncope o convulsiones en una paciente epiléptica).

Se debe volver a examinar a la mujer entre 4 y 12 semanas después de la colocación, y una vez al año a partir de entonces, o con más frecuencia si está clínicamente indicado.

Jaydess no está diseñado para utilizarse como anticonceptivo después del coito.

El sangrado irregular y el manchado menstrual son frecuentes durante los primeros meses de tratamiento con todos los SIU-LNG, incluido Jaydess. Si el sangrado se vuelve más abundante y/o más irregular con el tiempo, se deben tomar las medidas de diagnóstico adecuadas, ya que el sangrado irregular puede ser un síntoma de pólipos, hiperplasia o cáncer de endometrio.

Sangrado infrecuente / Amenorrea 3

Gradualmente se desarrolla sangrado infrecuente y/o amenorrea en alrededor de 22.3% y 11.6% de las pacientes, respectivamente, al final del tercer año de uso. Se debe considerar la posibilidad de un embarazo si la menstruación no ocurre en las seis semanas siguientes al inicio de la menstruación anterior.

Infeción pélvica 4 5

Se debe evaluar a las pacientes exhaustivamente para detectar factores de riesgo asociados con la infección pélvica (p. ej., múltiples parejas sexuales, infecciones de transmisión sexual, antecedentes previos de EPI). Las infecciones pélvicas, como la enfermedad pélvica inflamatoria (EPI), pueden tener consecuencias severas, pueden disminuir la fertilidad y aumentar el riesgo de un embarazo ectópico.

Al igual que en el caso de otros procedimientos ginecológicos o quirúrgicos, se puede producir infección severa o sepsis (incluida la sepsis por estreptococos del grupo A) después de la colocación de un DIU, aunque es extremadamente raro que esto suceda.

Si una mujer experimenta endometritis o enfermedad pélvica inflamatoria recurrente, o si una infección aguda es severa o no responde al tratamiento, se debe retirar Jaydess.

Expulsión

En ensayos clínicos con Jaydess, la incidencia de expulsión fue baja y dentro del mismo rango que el informado para otros DIU y SIL. Los síntomas de expulsión parcial o completa de Jaydess pueden incluir sangrado o dolor. Sin embargo, se puede producir una expulsión parcial o completa sin que la mujer lo note, lo que ocasiona una disminución o la pérdida de la protección anticonceptiva. Dado que Jaydess normalmente disminuye el sangrado menstrual con el tiempo, un aumento del sangrado menstrual podría indicar una expulsión.

Un dispositivo Jaydess parcialmente expulsado se debe retirar. Se puede colocar un sistema nuevo en ese momento, siempre y cuando se haya descartado un embarazo.

Se debe recomendar a la mujer que revise los hilos de Jaydess y que se comunique con su proveedor de atención médica si no los puede sentir.

Perforación 6 7

Se puede producir la perforación o penetración del cuerpo uterino o el cuello del útero con un anticonceptivo intrauterino, la mayoría de las veces, durante la colocación, aunque es posible que esto no se detecte sino hasta después de cierto tiempo y eso puede disminuir la eficacia de Jaydess. Si esto sucede, el sistema se debe retirar.

En un gran estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencional, en usuarias de otros DIU (N = 61,448 mujeres) con un periodo de observación de un

año, la incidencia de perforación fue 1.3 (IC del 95%: 1.1 – 1.6) por cada 1000 colocaciones en el estudio de cohortes completo; 1.4 (IC del 95%: 1.1 – 1.8) por cada 1000 colocaciones en el cohorte de otro SIU-LNG, y 1.1 (IC del 95%: 0.7 – 1.6) por cada 1000 colocaciones en el cohorte de DIU de cobre.

Al extender el periodo de observación a 5 años en un subgrupo de este estudio (N = 39,009 mujeres que utilizan otro SIU-LNG o DIU de cobre), la incidencia de perforación detectada en cualquier momento durante el periodo completo de 5 años fue de 2.0 (IC del 95%: 1.6-2.5) por cada 1000 colocaciones.

En el estudio se demostró que tanto la lactancia en el momento de la colocación como la colocación hasta 36 semanas después del parto estaban asociadas a un riesgo mayor de perforación (ver tabla 1). Estos factores de riesgo se confirmaron en un subgrupo al que se dio seguimiento hasta por 5 años. Ambos factores de riesgo eran independientes del tipo de DIU colocado.

Tabla 1: Incidencia de perforación cada 1000 colocaciones para el estudio de cohortes completo observada durante 1 año, estratificado por lactancia y tiempo desde el parto a la colocación (mujeres que parieron)

El riesgo de perforación puede aumentar en mujeres con el útero retrovertido fijo.

Embarazo ectópico 8 9 10 11

Las mujeres con antecedentes de embarazo ectópico, cirugía de trompas o infección pélvica tienen un mayor riesgo de embarazo ectópico. Se debe considerar la posibilidad de un embarazo ectópico en caso de dolor en la parte baja del abdomen, especialmente con relación a periodos faltantes o si una mujer amenorreica comienza a sangrar. Se debe evaluar a las mujeres que queden embarazadas mientras estén usando Jaydess, para detectar un embarazo ectópico. El riesgo absoluto de embarazo ectópico en usuarias de Jaydess es bajo. Sin embargo, cuando una mujer queda embarazada con Jaydess colocado, la probabilidad de que ese embarazo sea ectópico es elevada.

La incidencia general de embarazo ectópico con Jaydess es de aproximadamente 0.11 por cada 100 mujeres-año.

Hilos perdidos 12

Si los hilos para retirar el SIU-LNG no son visibles en el cuello del útero en los exámenes de seguimiento, se debe descartar la presencia de un embarazo. Es posible que los hilos se hayan retraído hacia el útero o el canal cervical y podrían reaparecer durante el siguiente periodo menstrual. Si se ha descartado un embarazo, generalmente los hilos se pueden localizar mediante el sondeo cuidadoso del canal cervical con un instrumento adecuado. Si no se pueden hallar, debería considerarse la posibilidad de una expulsión o una perforación. Se puede utilizar un examen con ultrasonido para evaluar la posición del sistema. Si no se dispone de ultrasonido o este es infructuoso, se pueden utilizar rayos X para localizar Jaydess.

Quistes ováricos / folículos ováricos agrandados 13

Dado que el efecto anticonceptivo de Jaydess se debe principalmente a sus efectos locales dentro del útero, por lo general no hay ningún cambio en la función ovulatoria, lo que incluye el desarrollo folicular habitual, la liberación de ovocitos y la atresia folicular en mujeres en edad fértil. A veces la atresia del folículo se retrasa y la foliculogénesis puede continuar. No es posible distinguir clínicamente esos folículos agrandados de los quistes ováricos, y se han informado como reacciones adversas al fármaco en aproximadamente 13.2 % de las mujeres que usan Jaydess, incluidos los quistes ováricos, los quistes ováricos hemorrágicos y los quistes ováricos rotos. La mayoría de esos folículos agrandados son asintomáticos, aunque algunos pueden ir acompañados de dolor pélvico o dispareunia. En la mayoría de los casos, los folículos agrandados se resuelven espontáneamente durante dos a tres meses de observación. Si un folículo agrandado no se resuelve espontáneamente, podría ser adecuada la supervisión continua con ultrasonido y otras medidas de diagnóstico/terapéuticas.

Raramente, podría ser necesaria una intervención quirúrgica

Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las mujeres experimenta cambios en el patrón de sangrado menstrual después de la colocación de Jaydess. Con el tiempo, la frecuencia de amenorrea y sangrado infrecuente aumenta, y la frecuencia de sangrado prolongado, irregular y frecuente disminuye. En ensayos clínicos con Jaydess, se observaron los siguientes patrones de sangrado:

Durante el primer periodo de referencia de 90 días, menos del 1% de las mujeres experimentaron amenorrea, 8% experimentaron sangrado infrecuente, 31% experimentaron sangrado frecuente, 39% experimentaron sangrado irregular* y 55% experimentaron sangrado prolongado*.

Durante el segundo periodo de referencia de 90 días, 3% de las mujeres experimentaron amenorrea, 19% experimentaron sangrado infrecuente, 12% experimentaron sangrado frecuente, 25% experimentaron sangrado irregular* y 14% experimentaron sangrado prolongado*.

Al final del año 3, 12% de las mujeres experimentaron amenorrea, 22% experimentaron sangrado infrecuente, 4% experimentaron sangrado frecuente, 15% experimentaron sangrado irregular* y 2% experimentaron sangrado prolongado*.

*Las mujeres con sangrado irregular y con sangrado prolongado podrían estar incluidas también en una de las otras categorías (excepto amenorrea)

Lista tabulada de reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas al fármaco (ADR) informadas con Jaydess se resume en la siguiente tabla. Dentro de cada agrupamiento de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden de severidad descendente. La siguiente tabla informa las reacciones adversas según la Clase de órganos del sistema MedDRA (COS de MedDRA). Las frecuencias son las incidencias sin procesar de los eventos observados en ensayos clínicos sobre la indicación de anticoncepción, que incluyeron 1672 mujeres y 3820.65 mujeres-año tratadas con Jaydess.

Las frecuencias se definen como:

- muy frecuente ($\geq 1/10$),
- frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
- poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$),
- infrecuente ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$),
- muy poco frecuente ($< 1/10,000$)

Tabla 2: reacciones adversas al fármaco, ensayos clínicos de fase II y III, N= 1672 mujeres (3820.65 mujeres-año)

Clase de órganos del sistema (MedDRA)	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Infrecuente	Muy poco frecuente
Trastornos psiquiátricos		Estado de ánimo deprimido/depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Migraña			
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal/pélvico	Náusea			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné/Seborrea	Alopecia	Hirsutismo		
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	Cambios en el sangrado menstrual, incluido el aumento o la disminución del sangrado menstrual, manchado, oligomenorrea y amenorrea Quiste ovárico* Vulvovaginitis	Infección del tracto genital superior Dismenorrea Dolor/molestia en las mamas Expulsión del dispositivo (completa y parcial) Secreción genital	Perforación del útero**		

< Se utiliza el término preferido del MedDRA para describir una cierta reacción y sus sinónimos y afecciones relacionadas. La representación de los términos de las ADR se basa en la versión <14.0> del MedDRA.

* Los quistes ováricos se debían informar como EA si eran quistes anormales, no funcionales y/o tenían un diámetro >3 cm en el examen con ultrasonido.

**Esta frecuencia se basa en un gran estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencional, en usuarias de otro SIU-LNG y usuarias de DIU de cobre, que demostró que la lactancia al momento de la colocación y la colocación hasta 36 semanas después del parto fueron factores de riesgo independientes para la perforación (ver la sección” advertencias y precauciones especiales de empleo). En ensayos clínicos con Jaydess que excluyeron a mujeres lactantes, la frecuencia de perforación fue “rara”.³⁷

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Con el uso de SIU-LNG, se han informado casos de hipersensibilidad, incluidas erupción, urticaria y angioedema.

Si una mujer queda embarazada mientras está usando Jaydess, el riesgo relativo de embarazo ectópico aumenta.

La pareja podría sentir los hilos para el retiro del SIU-LNG durante las relaciones sexuales.

Se han informado las siguientes ADR con relación al procedimiento de colocación o de retiro de Jaydess:

Dolor debido al procedimiento; sangrado debido al procedimiento; reacción vasovagal, mareos o síncope relacionados con la colocación. El procedimiento puede precipitar convulsiones en las pacientes epilépticas.

Se han reportado casos de sepsis (incluida la sepsis por estreptococos de grupo A) después de la colocación de un DIU.

Nuevas interacciones:

Efectos de otros medicamentos sobre Jaydess

Pueden ocurrir interacciones con fármacos que inducen o inhiben las enzimas microsomales, las cuales pueden provocar un aumento o disminución en la depuración de las hormonas sexuales.

Sustancias que aumentan la depuración de levonorgestrel, por ejemplo: Fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamacepina, rifampicina y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contienen hierba de San Juan.

No se conoce la influencia de estos fármacos en la eficacia anticonceptiva de Jaydess, sin embargo, no se considera que sea de mayor importancia debido al mecanismo de acción local.

Sustancias con efectos variables en la depuración de levonorgestrel: Cuando se coadministran con hormonas sexuales, muchos inhibidores de proteasa del VIH/VHC e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa pueden incrementar o disminuir las concentraciones plasmáticas de la progestina.

Sustancias que disminuyen la depuración de levonorgestrel (inhibidores enzimáticos), por ejemplo: Los inhibidores de CYP3A4 fuertes y moderados como los antifúngicos azólicos (por ejemplo, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamil; macrólidos (por ejemplo, claritromicina, eritromicina); diltiazem y el jugo de toronja pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de la progestina

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

- **Modificación dosificación**
- **Modificación de grupo etario modificación de**
- **contraindicaciones, precauciones y advertencias**

- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión 09**
- **Información para prescribir versión 09**

Nueva dosificación:

Jaydess se coloca en la cavidad uterina y es eficaz hasta por tres años.

La tasa de liberación in vivo es de aproximadamente 14 µg/24 horas después de 24 días y se reduce a aproximadamente 10 µg/24 horas después de 60 días. Luego, declina progresivamente hasta alcanzar los 6 µg/24 horas después de un año y 5 µg/24 horas después de tres años.

La tasa promedio de liberación de levonorgestrel in vivo es de aproximadamente 8 µg/24 horas durante el primer año de uso y 6 µg/24 horas durante el periodo de tres años.

Cuando se ha colocado siguiendo las instrucciones de colocación, Jaydess tiene una tasa de falla de aproximadamente 0.4 % a 1 año y una tasa de falla acumulada de aproximadamente 0.9 % a los 3 años. La tasa de falla también incluye embarazos debido a expulsiones y perforaciones uterinas no detectadas

Colocación y retiro / reemplazo

Se recomienda que Jaydess sólo sea colocado por médicos/profesionales de la salud que tengan experiencia en la colocación del SIL y/o que hayan recibido capacitación sobre el procedimiento de colocación de Jaydess.

Jaydess se debe colocar dentro de la cavidad uterina en los siete días siguientes al inicio de la menstruación.

En las mujeres en edad fértil, Jaydess debería colocarse en la cavidad uterina en los siete días siguientes al inicio de la menstruación. En este caso, no se requiere anticoncepción de respaldo. Jaydess puede colocarse en cualquier momento durante el ciclo si el médico puede estar razonablemente seguro (según lo definido por la Organización Mundial de la Salud) de que la mujer no está embarazada. Si la colocación se realiza más de siete días después del inicio del sangrado menstrual, debe utilizarse un método anticonceptivo de barrera, o la paciente debe abstenerse de mantener relaciones sexuales vaginales durante los siete días siguientes para evitar un embarazo. Considere la posibilidad de ovulación y concepción

antes de usar este producto. Jaydess no es conveniente para utilizarse como anticonceptivo

Jaydess se puede reemplazar con un nuevo sistema en cualquier momento del ciclo. Jaydess también se puede colocar inmediatamente después de un aborto del primer trimestre.17 18 La colocación posparto se debe posponer hasta la involución completa del útero, no antes de que hayan pasado seis semanas desde el parto19. Si la involución se retrasa sustancialmente, considere esperar hasta 12 semanas después del parto.

En caso de una colocación difícil y/o dolor o sangrado excepcional durante la colocación o después de ella, debe considerarse la posibilidad de perforación y tomarse las medidas adecuadas, tales como una exploración física y ecográfica.

Jaydess se puede distinguir de otros SIL por la combinación de la visibilidad del anillo de plata en el ultrasonido y el color café de los hilos de extracción . El cuerpo en forma de T de Jaydess contiene sulfato de bario, que lo hace visible en el examen con rayos X.

Jaydess se retira jalando los hilos suavemente con una pinza. Si los hilos no están a la vista y el sistema se detecta en la cavidad uterina durante el examen con ultrasonido, se puede retirar con una pinza delgada. Esto podría requerir la dilatación del canal cervical o una intervención quirúrgica.

El sistema se debe retirar a más tardar al finalizar el tercer año. Si la mujer desea seguir usando el mismo método, se puede colocar un nuevo sistema intrauterino inmediatamente después de haber retirado el sistema intrauterino original.

Si no se desea un embarazo, el retiro se debe realizar en los siete días siguientes al inicio de la menstruación, siempre que la mujer experimente periodos menstruales regulares. Si el sistema se retira en otro momento del ciclo o la mujer no experimenta periodos menstruales regulares y la mujer mantuvo relaciones sexuales durante la semana previa, tiene riesgo de embarazarse. Para asegurar la anticoncepción continua, debe colocarse inmediatamente un nuevo sistema o haber iniciado un método anticonceptivo alternativo.

Después de retirar Jaydess, el sistema se debe examinar para verificar que esté intacto.

Instrucciones de uso y manejo

Jaydess se suministra en un empaque estéril que no se debe abrir hasta que sea necesario para su colocación. El producto expuesto se debe manejar utilizando técnicas asépticas. Si el sello del empaque estéril está roto o parece alterado, el producto no se debe usar.

Contraindicaciones

- Embarazo
- Enfermedad inflamatoria pélvica aguda o recurrente, o afecciones asociadas con un aumento del riesgo de infecciones pélvicas.
- Cervicitis o vaginitis aguda
- Endometritis posparto o infección debida a un aborto durante los últimos tres meses.
- Neoplasia cervical.
- Neoplasia maligna uterina o cervical.
- Tumores dependientes de progestágenos
- Sangrado uterino³⁹ anormal de etiología desconocida
- Anomalía uterina congénita o adquirida, incluidos fibromas que podrían interferir con la colocación y/o retención del sistema intrauterino (por ejemplo, si distorsionan la cavidad uterina)
- Enfermedad hepática aguda o tumor hepático.
- Hipersensibilidad al ingrediente activo o alguno de los excipientes.”

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Jaydess se puede usar con precaución después de consultar a un especialista, o bien se debe considerar el retiro del sistema intrauterino si existe cualquiera de las siguientes afecciones o si aparece por primera vez durante su uso:

- Migraña, migraña focal con pérdida visual asimétrica u otros síntomas que indiquen isquemia cerebral transitoria
- Dolor de cabeza excepcionalmente intenso
- Ictericia
- Aumento marcado de la presión arterial
- Enfermedad arterial severa, como accidente cerebrovascular o infarto de miocardio

Jaydess se puede usar con precaución en mujeres que tengan enfermedad cardíaca congénita o valvulopatía con riesgo de endocarditis infecciosa.

El levonorgestrel en dosis bajas puede afectar la tolerancia a la glucosa, por lo que la concentración de glucosa en sangre se debe supervisar en las mujeres diabéticas que utilicen Jaydess.

- No tomar concomitantemente medicamentos o hierbas medicinales que sean inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), debido a que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los medicamentos inductores enzimáticos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que pueden disminuir los niveles sanguíneos de levonorgestrel, pudiendo reducir la eficacia anticonceptiva del mismo.
- Los niveles elevados de enzimas CYP3A4 pueden persistir hasta por 4 semanas después de la interrupción del medicamento inductor enzimático.
- La exposición durante el embarazo para algunos de los medicamentos inductores enzimáticos se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento.

Examen médico / consulta médica

Antes de la colocación, se debe informar a la mujer acerca de los beneficios y los riesgos de Jaydess. Se debe realizar un examen físico que incluya un examen pélvico y un examen de las mamas. Debe realizarse un frotis cervical si se necesita, de acuerdo con la evaluación del profesional de la salud 1. Se debe descartar la presencia de embarazo y de enfermedades de transmisión sexual. Las infecciones genitales se deben tratar satisfactoriamente antes de la colocación. Acerca del momento de la colocación para excluir el embarazo, ver la sección 'Posología y método de administración'2. Se debe determinar la posición del útero y el tamaño de la cavidad uterina. La colocación de Jaydess en el fondo del útero es importante para maximizar la eficacia y reducir el riesgo de expulsión. Las instrucciones de colocación se deben seguir cuidadosamente.

Se debe hacer énfasis en la capacitación sobre la técnica de colocación correcta.

La colocación y el retiro de Jaydess se podrían asociar con algo de dolor y sangrado. El procedimiento puede precipitar una reacción vasovagal (p. ej., síncope o convulsiones en una paciente epiléptica).

Se debe volver a examinar a la mujer entre 4 y 12 semanas después de la colocación, y una vez al año a partir de entonces, o con más frecuencia si está clínicamente indicado.

Jaydess no está diseñado para utilizarse como anticonceptivo después del coito.

El sangrado irregular y el manchado menstrual son frecuentes durante los primeros meses de tratamiento con todos los SIU-LNG, incluido Jaydess. Si el sangrado se vuelve más abundante y/o más irregular con el tiempo, se deben tomar las medidas de diagnóstico adecuadas, ya que el sangrado irregular puede ser un síntoma de pólipos, hiperplasia o cáncer de endometrio.

Sangrado infrecuente / Amenorrea 3

Gradualmente se desarrolla sangrado infrecuente y/o amenorrea en alrededor de 22.3% y 11.6% de las pacientes, respectivamente, al final del tercer año de uso. Se debe considerar la posibilidad de un embarazo si la menstruación no ocurre en las seis semanas siguientes al inicio de la menstruación anterior.

Infección pélvica 4 5

Se debe evaluar a las pacientes exhaustivamente para detectar factores de riesgo asociados con la infección pélvica (p. ej., múltiples parejas sexuales, infecciones de transmisión sexual, antecedentes previos de EPI). Las infecciones pélvicas, como la enfermedad pélvica inflamatoria (EPI), pueden tener consecuencias severas, pueden disminuir la fertilidad y aumentar el riesgo de un embarazo ectópico.

Al igual que en el caso de otros procedimientos ginecológicos o quirúrgicos, se puede producir infección severa o sepsis (incluida la sepsis por estreptococos del grupo A) después de la colocación de un DIU, aunque es extremadamente raro que esto suceda.

Si una mujer experimenta endometritis o enfermedad pélvica inflamatoria recurrente, o si una infección aguda es severa o no responde al tratamiento, se debe retirar Jaydess.

Expulsión

En ensayos clínicos con Jaydess, la incidencia de expulsión fue baja y dentro del mismo rango que el informado para otros DIU y SIL. Los síntomas

de expulsión parcial o completa de Jaydess pueden incluir sangrado o dolor. Sin embargo, se puede producir una expulsión parcial o completa sin que la mujer lo note, lo que ocasiona una disminución o la pérdida de la protección anticonceptiva. Dado que Jaydess normalmente disminuye el sangrado menstrual con el tiempo, un aumento del sangrado menstrual podría indicar una expulsión.

Un dispositivo Jaydess parcialmente expulsado se debe retirar. Se puede colocar un sistema nuevo en ese momento, siempre y cuando se haya descartado un embarazo.

Se debe recomendar a la mujer que revise los hilos de Jaydess y que se comunique con su proveedor de atención médica si no los puede sentir.

Perforación 6 7

Se puede producir la perforación o penetración del cuerpo uterino o el cuello del útero con un anticonceptivo intrauterino, la mayoría de las veces, durante la colocación, aunque es posible que esto no se detecte sino hasta después de cierto tiempo y eso puede disminuir la eficacia de Jaydess. Si esto sucede, el sistema se debe retirar.

En un gran estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencional, en usuarias de otros DIU (N = 61,448 mujeres) con un periodo de observación de un año, la incidencia de perforación fue 1.3 (IC del 95%: 1.1 – 1.6) por cada 1000 colocaciones en el estudio de cohortes completo; 1.4 (IC del 95%: 1.1 – 1.8) por cada 1000 colocaciones en el cohorte de otro SIU-LNG, y 1.1 (IC del 95%: 0.7 – 1.6) por cada 1000 colocaciones en el cohorte de DIU de cobre.

Al extender el periodo de observación a 5 años en un subgrupo de este estudio (N = 39,009 mujeres que utilizan otro SIU-LNG o DIU de cobre), la incidencia de perforación detectada en cualquier momento durante el periodo completo de 5 años fue de 2.0 (IC del 95%: 1.6-2.5) por cada 1000 colocaciones.

En el estudio se demostró que tanto la lactancia en el momento de la colocación como la colocación hasta 36 semanas después del parto estaban asociadas a un riesgo mayor de perforación (ver tabla 1). Estos factores de riesgo se confirmaron en un subgrupo al que se dio seguimiento hasta por 5 años. Ambos factores de riesgo eran independientes del tipo de DIU colocado.

Tabla 1: Incidencia de perforación cada 1000 colocaciones para el estudio de cohortes completo observada durante 1 año, estratificado por lactancia y tiempo desde el parto a la colocación (mujeres que parieron)

El riesgo de perforación puede aumentar en mujeres con el útero retrovertido fijo.

Embarazo ectópico 8 9 10 11

Las mujeres con antecedentes de embarazo ectópico, cirugía de trompas o infección pélvica tienen un mayor riesgo de embarazo ectópico. Se debe considerar la posibilidad de un embarazo ectópico en caso de dolor en la parte baja del abdomen, especialmente con relación a periodos faltantes o si una mujer amenorreica comienza a sangrar. Se debe evaluar a las mujeres que queden embarazadas mientras estén usando Jaydess, para detectar un embarazo ectópico. El riesgo absoluto de embarazo ectópico en usuarias de Jaydess es bajo. Sin embargo, cuando una mujer queda embarazada con Jaydess colocado, la probabilidad de que ese embarazo sea ectópico es elevada.

La incidencia general de embarazo ectópico con Jaydess es de aproximadamente 0.11 por cada 100 mujeres-año.

Hilos perdidos 12

Si los hilos para retirar el SIU-LNG no son visibles en el cuello del útero en los exámenes de seguimiento, se debe descartar la presencia de un embarazo. Es posible que los hilos se hayan retraído hacia el útero o el canal cervical y podrían reaparecer durante el siguiente periodo menstrual. Si se ha descartado un embarazo, generalmente los hilos se pueden localizar mediante el sondeo cuidadoso del canal cervical con un instrumento adecuado. Si no se pueden hallar, debería considerarse la posibilidad de una expulsión o una perforación. Se puede utilizar un examen con ultrasonido para evaluar la posición del sistema. Si no se dispone de ultrasonido o este es infructuoso, se pueden utilizar rayos X para localizar Jaydess.

Quistes ováricos / folículos ováricos agrandados 13

Dado que el efecto anticonceptivo de Jaydess se debe principalmente a sus efectos locales dentro del útero, por lo general no hay ningún cambio en la

función ovulatoria, lo que incluye el desarrollo folicular habitual, la liberación de ovocitos y la atresia folicular en mujeres en edad fértil. A veces la atresia del folículo se retrasa y la foliculogénesis puede continuar. No es posible distinguir clínicamente esos folículos agrandados de los quistes ováricos, y se han informado como reacciones adversas al fármaco en aproximadamente 13.2 % de las mujeres que usan Jaydess, incluidos los quistes ováricos, los quistes ováricos hemorrágicos y los quistes ováricos rotos. La mayoría de esos folículos agrandados son asintomáticos, aunque algunos pueden ir acompañados de dolor pélvico o dispareunia. En la mayoría de los casos, los folículos agrandados se resuelven espontáneamente durante dos a tres meses de observación. Si un folículo agrandado no se resuelve espontáneamente, podría ser adecuada la supervisión continua con ultrasonido y otras medidas de diagnóstico/terapéuticas.

Raramente, podría ser necesaria una intervención quirúrgica
Resumen del perfil de seguridad

La mayoría de las mujeres experimenta cambios en el patrón de sangrado menstrual después de la colocación de Jaydess. Con el tiempo, la frecuencia de amenorrea y sangrado infrecuente aumenta, y la frecuencia de sangrado prolongado, irregular y frecuente disminuye. En ensayos clínicos con Jaydess, se observaron los siguientes patrones de sangrado:

Durante el primer periodo de referencia de 90 días, menos del 1% de las mujeres experimentaron amenorrea, 8% experimentaron sangrado infrecuente, 31% experimentaron sangrado frecuente, 39% experimentaron sangrado irregular* y 55% experimentaron sangrado prolongado*.

Durante el segundo periodo de referencia de 90 días, 3% de las mujeres experimentaron amenorrea, 19% experimentaron sangrado infrecuente, 12% experimentaron sangrado frecuente, 25% experimentaron sangrado irregular* y 14% experimentaron sangrado prolongado*.

Al final del año 3, 12% de las mujeres experimentaron amenorrea, 22% experimentaron sangrado infrecuente, 4% experimentaron sangrado frecuente, 15% experimentaron sangrado irregular* y 2% experimentaron sangrado prolongado*.

***Las mujeres con sangrado irregular y con sangrado prolongado podrían estar incluidas también en una de las otras categorías (excepto amenorrea)**

Lista tabulada de reacciones adversas

La frecuencia de las reacciones adversas al fármaco (ADR) informadas con Jaydess se resume en la siguiente tabla. Dentro de cada agrupamiento de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en orden de severidad descendente. La siguiente tabla informa las reacciones adversas según la Clase de órganos del sistema MedDRA (COS de MedDRA). Las frecuencias son las incidencias sin procesar de los eventos observados en ensayos clínicos sobre la indicación de anticoncepción, que incluyeron 1672 mujeres y 3820.65 mujeres-año tratadas con Jaydess.

Las frecuencias se definen como:

- muy frecuente ($\geq 1/10$),
- frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
- poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$),
- infrecuente ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$),
- muy poco frecuente ($< 1/10,000$)

Tabla 2: reacciones adversas al fármaco, ensayos clínicos de fase II y III, N= 1672 mujeres (3820.65 mujeres-año)

Clase de órganos del sistema (MedDRA)	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Infrecuente	Muy poco frecuente
Trastornos psiquiátricos		Estado de ánimo deprimido/depresión			
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Migraña			
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal /pélvico	Náusea			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné/Seborrea	Alopecia	Hirsutismo		
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	Cambios en el sangrado menstrual, incluido el aumento o la disminución del sangrado menstrual, manchado, oligomenorrea y amenorrea Quiste ovárico* Vulvovaginitis	Infección del tracto genital superior Dismenorrea Dolor/molestia en las mamas Expulsión del dispositivo (completa y parcial) Secreción genital	Perforación del útero**		

< Se utiliza el término preferido del MedDRA para describir una cierta reacción y sus sinónimos y afecciones relacionadas. La representación de los términos de las ADR se basa en la versión <14.0> del MedDRA.

*** Los quistes ováricos se debían informar como EA si eran quistes anormales, no funcionales y/o tenían un diámetro >3 cm en el examen con ultrasonido.**

****Esta frecuencia se basa en un gran estudio de cohortes, prospectivo, comparativo, no intervencional, en usuarias de otro SIU-LNG y usuarias de DIU de cobre, que demostró que la lactancia al momento de la colocación y la colocación hasta 36 semanas después del parto fueron factores de riesgo independientes para la perforación. En ensayos clínicos con Jaydess que excluyeron a mujeres lactantes, la frecuencia de perforación fue “rara”.³⁷**

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Con el uso de SIU-LNG, se han informado casos de hipersensibilidad, incluidas erupción, urticaria y angioedema.

Si una mujer queda embarazada mientras está usando Jaydess, el riesgo relativo de embarazo ectópico aumenta.

La pareja podría sentir los hilos para el retiro del SIU-LNG durante las relaciones sexuales.

Se han informado las siguientes ADR con relación al procedimiento de colocación o de retiro de Jaydess:

Dolor debido al procedimiento; sangrado debido al procedimiento; reacción vasovagal, mareos o síncope relacionados con la colocación. El procedimiento puede precipitar convulsiones en las pacientes epilépticas.

Se han reportado casos de sepsis (incluida la sepsis por estreptococos de grupo A) después de la colocación de un DIU.

Nuevas interacciones:

Efectos de otros medicamentos sobre Jaydess

Pueden ocurrir interacciones con fármacos que inducen o inhiben las enzimas microsomales, las cuales pueden provocar un aumento o disminución en la depuración de las hormonas sexuales.

Sustancias que aumentan la depuración de levonorgestrel, por ejemplo: Fenitoína, barbitúricos, primidona, carbamacepina, rifampicina y

posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y productos que contienen hierba de San Juan.

No se conoce la influencia de estos fármacos en la eficacia anticonceptiva de Jaydess, sin embargo, no se considera que sea de mayor importancia debido al mecanismo de acción local.

Sustancias con efectos variables en la depuración de levonorgestrel: Cuando se coadministran con hormonas sexuales, muchos inhibidores de proteasa del VIH/VHC e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa pueden incrementar o disminuir las concentraciones plasmáticas de la progestina.

Sustancias que disminuyen la depuración de levonorgestrel (inhibidores enzimáticos), por ejemplo: Los inhibidores de CYP3A4 fuertes y moderados como los antifúngicos azólicos (por ejemplo, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamil; macrólidos (por ejemplo, claritromicina, eritromicina); diltiazem y el jugo de toronja pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de la progestina

3.1.9.13. FORXIGA® 10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20067183
Radicado : 20181007805
Fecha : 17/01/2018
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta 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 debe usarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ni para tratar la cetoacidosis diabética.

Úsese con precaución en pacientes con factores predisponentes a la cetoacidosis.

No debe usarse en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (definida como una TFGE < 45 ml/min/1.73 m² persistente calculada con la fórmula MDRD o una DEPCR < 60 ml/min persistente calculada con la fórmula de cockcroft-gault) o enfermedad renal en etapa terminal (ERET).

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 (TFGE < 30 ml/min/1.73 m² calculada con la fórmula MDRD o DEPCR = 30 ml/min calculada con la fórmula de cockcroft-gault) o enfermedad renal en etapa terminal (ERET), por lo que no debe usarse en esta población.

En los pacientes que desarrollan hipovolemia, debe considerarse la interrupción temporal de Forxiga®.

La insulina y los secretagogos de insulina, como las sulfonilureas, causan hipoglucemia. En consecuencia, en caso de coadministración con Forxiga®, puede ser necesario reducir la dosis de insulina o del secretagogo de insulina.

No debe usarse durante el segundo y tercer trimestres del embarazo.

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con Forxiga® en mujeres embarazadas. Si se detecta un embarazo, debe suspenderse el tratamiento con Forxiga®.

Las mujeres que amamantan no deben usar Forxiga®.

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 ningún ajuste de la 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 se presentan síntomas de infecciones del tracto urinario.

La experiencia en pacientes con falla cardíaca y falla hepática es limitada.

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.

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 reacciones adversas
- Información para prescribir clave 1-2018fehca de revisión del texto: Diciembre de 2017
- Inserto profesional fuente: Doc ID-003761653 versión 1.0, fecha de revisión del texto: Diciembre de 2017

Nueva dosificación

Posología y forma de administración:

La dosis recomendada por forxiga® es de 10mg una vez al día administrada en monoterapia o adicionada al tratamiento con metformina (con o sin una sulfonilurea), una sulfolinurea, un inhibidor de la DPP4 (con o sin metformina) un agonista del receptor GLP-1 (exenatida de liberación prolongada), cuando se inicia concomitantemente con forxiga® (con 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).

Nuevas reacciones adversas:

Se adiciona el siguiente párrafo en la sección “Hipoglicemia”

En un estudio de Forxiga® 10mg iniciado concomitantemente con exenatida de liberación prolongada (mas tratamiento de base con metformina), no hubo episodios de hipoglucemia mayor o menor reportados.

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.

**3.1.9.14. DOLEX NIÑOS 3.2% JARABE
DOLEX NIÑOS 100 mg TABLETAS MASTICABLE**

Expediente : 19933739 / 32187
Radicado : 2017166083/2017166086/20181031184/20181031195
Fecha : 15/11/2017/20/02/2018/20/02/2018
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 considera que el interesado debe ajustar su información farmacológica al concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2018 SEM, numeral 3.4.1., en el sentido de ajustar la dosificación en el rango de 10 – 15 mg/kg y acoger las recomendaciones en cuanto a la información de seguridad.

Adicionalmente, la Sala informa que lo anterior aplica para todas las presentaciones pediátricas.

3.1.9.15. 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 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 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 cardiotoxicos.

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 recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

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 que pesen más de 35 kg:
 - 1 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 cardiaca, 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 cardiopélicos.

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.

Así mismo, la Sala considera que se debe retirar de la información para prescribir y de toda la información que contenga la frase “o para ayudar a dormir” del siguiente texto “...no usar el medicamento si esta tomando otro, prescrito o no que contenga acetaminofén para tratar el dolor, fiebre, síntomas del resfriado, o para ayudar a dormir” y ajustarse al presente concepto.

3.1.9.16. DOLEX NIÑOS 3.2 % JARABE

Expediente : 19933739
Radicado : 20181104275
Fecha : 25/05/2018
Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición: Cada 100 mL contiene 3.2 g de Acetaminofén

Forma farmacéutica: Jarabe

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 Versión 15 (Marzo 2018) GDS V7.0
- Textos para incluir en los empaques o para generar inserto – Información dirigida al consumidor versión 15 (Marzo 2018) GDS V7.0

Nueva dosificación:

Para niños de 2 años en adelante:

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.

Peso (Kilogramos)	Edad (años)	Dosis (mL)
12 - 14	2	5
14.1 - 16	3	6
16.1 - 18.1	4	7,5

18.2 - 20.1	5	8
20.2 - 22.2	6	9

- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 a 15 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.
- Para niños a partir de 7 años: uso según criterio médico.

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 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:

Nuevas contraindicaciones, 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.
- 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.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustar su información farmacológica al concepto emitido mediante Acta No. 21 de 2018 SEM, numeral 3.4.1., en el sentido de ajustar la dosificación en el rango de 10 – 15 mg/kg y acoger las recomendaciones en cuanto a la información de seguridad.

Adicionalmente, la Sala informa que lo anterior aplica para todas las presentaciones pediátricas.

3.1.10 MODIFICACIÓN DE VÍA DE ADMINISTRACIÓN

3.1.10.1. METOTREXATO 50 MG

Expediente : 19992308
Radicado : 20181113243
Fecha : 07/06/2018
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.S

Composición: Cada vial de 2mL contiene 50mg de Metotrexato

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares, coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, linfosarcoma y soriasis.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, daño hepático y/o renal. Discrasias sanguíneas persistentes.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de la nueva vía de administración para el producto de la referencia:

Nueva vía de administración:

- Intravenosa
- Intramuscular
- Intratecal

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las siguientes vías de administración:

Vía de administración:

- **Intravenosa**
- **Intramuscular**
- **Intratecal**

3.1.10.2. GLUCANTIME AMPOLLAS

Expediente : 41492
Radicado : 2017093350
Fecha : 04/07/2017
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada ampolla contiene 1.5g de meglumina antimonioato

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la leishmaniasis cutánea y mucocutánea.

Contraindicaciones: Neumonía, miocarditis, hepatitis y nefritis.

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 vía de administración
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Inserto CCDS V3 LRC 10 de Febrero de 2017.Revisión Junio 2017
- Información para prescribir CCDS V3 LRC 10 de Febrero de 2017.Revisión Junio 2017

Nueva vía de administración:
Intramuscular, intravenosa.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Debido al riesgo de intolerancia al antimonio, es recomendable monitorizar el EKG, las funciones hepática y renal durante todo el tratamiento.
- Este producto contiene sulfitos que pueden en un momento dado ocasionar o agravar reacciones de tipo anafiláctico.
- Neumonía, miocarditis, hepatitis y nefritis.
- El tratamiento no debe ser interrumpido bruscamente sin la evaluación e indicación del médico tratante.
- La aplicación intravenosa (IV) debe realizarse lentamente (ver posología y forma de administración).Se debe utilizar una aguja fina para evitar tromboflebitis.

Si aparece vómito, tos o dolor bajo el esternón, debe interrumpirse de inmediato la administración.

Antimonato meglumina puede provocar la prolongación del intervalo QT y arritmia grave. Se recomienda monitorear el trazado del ECG y se debe tener precaución al usar meglumina antimonato en pacientes con factores de riesgo conocidos para la prolongación del intervalo QT, como por ejemplo:

- desequilibrio electrolítico no corregido (p. ej., hipopotasemia, hipomagnesemia)
- síndrome de QT largo congénito.
- enfermedad cardíaca (p. ej., infarto de miocardio, bradicardia)
- el uso concomitante de Medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT (p. ej., los antiarrítmicos de clase IA y III, algunos antidepresivos tricíclicos, algunos de los macrólidos, algunos Medicamentos antipsicóticos, otros los antiparasitarios)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información que sustente la nueva vía de administración solicitada y que se aclare por qué en la tabla de dosificación se establece la misma dosis para las dos vías de administración .

3.1.11 MODIFICACIÓN DE CONDICIÓN DE VENTA

3.1.11.1. CLARITYNE® D REPETABS

Expediente : 1981354
Radicado : 20181076134
Fecha : 19/04/2018
Interesado : Bayer S.A

Composición: Cada gragea contiene:

Capa de liberación sostenida 30mg de clorhidrato de Fenilefrina
Capa de liberación inmediata 5mg de Loratadina

Forma farmacéutica: Gragea

Indicaciones: Está indicado como antihistamínico y descongestionante en rinitis alérgica.

Contraindicaciones: Está contraindicado en pacientes que han demostrado sensibilidad o discrasia a sus componentes, a agentes adrenérgicos y a otros fármacos de estructura química similar.

También está contraindicado en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la mao o dentro de los 14 días de haber suspendido su administración, y en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, retención urinaria, hipertensión grave, enfermedad grave de arterias coronarias, úlcera péptica, durante un ataque de asma e hipertiroidismo. Este producto está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

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 la condición de venta

Nueva condición de venta:

Venta Libre

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia debe mantener la condición de venta con fórmula médica dada la condición de una patología de curso crónico, la necesidad de diagnóstico y control médico, además de los potenciales adversos relacionados con el uso de fenilefrina.

3.1.12. INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN DE MEDICAMENTOS VITALES

3.1.12.1. MEBROFENIN 10 mg/1U y 45 mg/1U

Radicado:20181157231 / 20182028950

Fecha:06/08/2018

Interesado: Comercializadora de Material Científico e Industrial COMCI SAS

El interesado allega respuesta a lo requerido por la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora en el acta 09/2018 numeral 3.3.3 en

atención a la solicitud de exclusión del medicamento con el principio activo relacionado en la referencia, del listado de medicamentos vitales no disponibles, frente a la disponibilidad de un sustituto en el mercado: el medicamento ÁCIDO N-(2,6 DIETIL-ACETANILIDA)- IMINO DIACÉTICO o (HIDA en el país, que cuenta con registro sanitario vigente (INVIMA 2016M-0017047), donde el titular manifiesta capacidad de abastecer al país

CONCEPTO: Revisada la información allegada se evidencia que los medicamentos ácido N- (2,6 dietil-acetanilida)- imino diacético o (HIDA) y el Dietil IDA - Etifenina o (EHIDA) son derivados análogos N-sustituídos del ácido iminodiacético (Análogos IDA) que presentan características químicas similares con aplicabilidad diagnóstica al ser radiomarcados con Tc99m. Los dos compuestos cumplen con las características deseables como agentes de gammagrafía hepatobiliar y presentan unas propiedades farmacológicas generales que son comunes a los compuestos de esta familia de moléculas y cuentan con mecanismos de localización y excreción similares debido a sus estructuras químicas análogas. De acuerdo a las anteriores consideraciones, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora concluye que se cuentan con sustitutos del medicamento Mebrofenin ya que existen análogos con Registro Sanitario INVIMA Vigente ácido N- (2,6 dietil-acetanilida)- imino diacético o (HIDA) e Dietil IDA - Etifenina o (EHIDA), los cuales son equivalentes funcionalmente y se encuentran indicados para el diagnóstico en la gammagrafía de función hepatobiliar, por lo tanto se excluye el medicamento **BROMOTRIMETILFENILCARBAMOILMETILIMINODIACETICO (MEBROFENIN)** del listado de medicamentos vitales no disponibles.

3.1.13 UNIFICACIONES

3.1.13.1. OLOPATADINA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Olopatadina en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada mililitro contiene Olopatadina clorhidrato equivalente a Olopatadina base 2.0mg

Forma farmacéutica:
Solución oftálmica

Indicaciones:
Antihistamínico para uso tópico conjuntival, en caso de conjuntivis alérgica.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto, embarazo, lactancia, niños menores de tres años de edad.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:
Para uso tópico ocular solamente, no usar en inyección o vía oral.
Manténgase fuera del alcance de los niños.
Como con cualquier gota de oftálmica, para evitar la contaminación de la punta del gotero y el contenido (solución oftálmica), se debe tener precaución para no tocar los párpados o zonas adyacentes con la punta del cuentagotas del frasco.
Mantener el frasco bien cerrado cuando no esté en uso.
El Cloruro de Benzalconio como excipiente puede causar irritación ocular. Se conoce que el compuesto puede decolorar los lentes de contacto blandos.
Se le recomienda a los pacientes no usar lentes de contacto si el ojo esta rojo. Es importante recalcar que Olopatadina no se debe usar para el manejo de la irritación ocular secundaria al uso de lentes de contacto.
Se debe indicar que se debe esperar por lo menos 10 minutos después de administrar las gotas de Olopatadina, antes de colocar los lentes de contacto.
Si usa otras gotas además de Olopatadina, el paciente debe esperar entre 5 y 10 minutos entre medicamento y medicamento.

Poblaciones especiales:

Embarazo:

En estudios realizados con Olopatadina no se encontraron efectos teratogénicos en ratas y conejos, sin embargo, ratas y conejos tratados con 600 mg/kg/día (150.000 veces la dosis máxima recomendada para humanos y 400 mg/kg/día (100.000 veces la dosis máxima recomendada para humanos) respectivamente, durante la organogénesis mostró una disminución en los fetos vivos. Adicionalmente las ratas tratadas con Olopatadina 600 mg/kg/día mostraron disminución del peso fetal y durante la gestación tardía hasta el

periodo de lactancia se evidenció disminución de la sobrevida neonatal y alteración del peso.

Sin embargo no hay estudios adecuados bien controlados en mujeres embarazadas. Olopatadina puede ser usado en mujeres embarazadas, solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo en el embrión o feto.

Lactancia:

Olopatadina fue identificada en la leche materna de ratas tras la administración oral. No es conocido si la administración tópica ocular puede ser suficiente para que exista absorción sistémica y producir cantidades detectables en leche materna humana. Sin embargo debe tenerse precaución durante la administración en madres lactantes.

Población pediátrica (<18 años):

No ha sido establecida la seguridad y eficacia en pacientes menores de 3 años de edad.

Población geriátrica:

No existen diferencias en la seguridad y eficacia entre la población adulta y geriátrica.

Vía de Administración:

Conjuntival

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción clínica con Olopatadina. En estudios in vitro la Olopatadina no inhibe las reacciones metabólicas que involucran el citocromo P450. La Olopatadina se une de manera moderada a las proteínas plasmáticas (55%). Estos resultados indican que es probable que se dé lugar a interacciones con otros medicamentos administrados concomitantemente. Debido a la baja exposición sistémica, es poco probable que Olopatadina Clorhidrato interfiera con pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

Aplicar una gota en cada ojo una vez al día.

No se requiere ajustes en alteración hepática o renal.

Dosis olvidadas:

Si olvida una dosis, debe administrar la gota lo más pronto posible para volver a la rutina normal. No administrar doble gota para compensar el olvido.

Reacciones Adversas:

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante ensayos clínicos con Olopatadina 0,2% (Clorhidrato de Olopatadina, Solución Oftálmica) y son clasificadas de acuerdo a la subsecuente convención: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raro ($< 1/10.000$). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones adversas Términos Preferidos MedDRA (v. 17.0)
Trastornos del sistema nervioso	Poco común: dolor de cabeza, disgeusia Raro: mareo
Trastornos oculares	Poco común: queratitis punteada, queratitis, dolor ocular, sequedad ocular, edema palpebral, prurito ocular, secreción ocular, hiperemia ocular, formación de costras en el margen palpebral, malestar ocular Raro: fotofobia, visión borrosa, eritema palpebral
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco común: sequedad nasal
Trastornos gastrointestinales	Raro: boca seca
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo	Raro: dermatitis por contacto
Trastornos generales y condiciones del local de la administración	Poco común: fatiga

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas adicionales identificadas en la vigilancia post-mercadeo incluyen lo siguiente. Las frecuencias no pueden ser estimadas a través de los datos disponibles. Dentro de cada clase de órgano sistema, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones adversas Términos Preferidos MedDRA (v.17.0)
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad

Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo
Trastornos gastrointestinales	Náusea

Sobredosis:

Dado las características de esta preparación, no se espera ningún efecto tóxico caso haya una sobredosis ocular de este producto ni en el evento de ingestión accidental de los contenidos de una botella.

Condición de Venta: Con formula facultativa

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica fueron incluidos en Norma Farmacológica 11.3.14.0.N10, mediante Acta 22 de 2007 numeral 2.1.2.1.

3.1.13.2. POLIETILENGLICOL 4000

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Polietilenglicol 4000 en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración: Cada 100 g del producto contiene 86,85 g de Polietilenglicol 4000

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución oral

Indicaciones:

Limpieza de los intestinos antes de una colonoscopia o un examen de rayos por bario. También está indicado para promover la expulsión de cuerpos extraños localizados a nivel intestinal.

Contraindicaciones:

Pacientes con retención gástrica, perforación del intestino, colitis tóxica, megacolon tóxico. Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier otro componente del producto.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Adminístrese con precaución en pacientes con colitis ulcerativa severa.

No existen estudios en pediatría por lo cual no se aconseja su utilización en niños.

Este producto debe ser administrado a pacientes mayores de edad que tengan una condición general frágil sólo bajo supervisión médica.

Al igual que con todos los laxantes, se debe descartar alguna enfermedad digestiva antes de iniciar el tratamiento.

En caso de diarrea, se debe tener precaución en pacientes que son propensos a sufrir deshidratación y/o alteraciones del equilibrio hidro-electrolítico (por ejemplo, pacientes de edad avanzada, pacientes con la función hepática o renal alterada o pacientes que estén tomando diuréticos) y se debe considerar la necesidad de controlar el nivel de electrolitos.

El producto debe administrarse cuidadosamente y sólo bajo supervisión médica en pacientes con riesgo de aspiración, pacientes postrados en cama, con alteración de la función neurológica y/o trastornos motores debido al riesgo de neumonía por aspiración. El producto debe administrarse a estos pacientes en posición sentada y eventualmente a través de una sonda nasogástrica.

Este medicamento contiene Macrogol (polietilenglicol o PEG). Se han notificado reacciones de tipo alérgico con preparaciones basadas en macrogol: shock anafiláctico, rash, angioedema urticario.

En algunas ocasiones durante el comienzo del tratamiento, es factible que se presenten náuseas, que en la mayoría de los casos desaparecen al continuar la administración. La sensación de distensión abdominal disminuye en la medida en que el vaso de la solución se tome de manera continua y no a sorbos.

La absorción de otros medicamentos puede reducirse transitoriamente, debido al aumento de la velocidad del tránsito intestinal inducida por el polietilenglicol.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

No hay suficiente información relacionada al uso en mujeres embarazadas. Por tanto, no se debe utilizar durante el embarazo.

Lactancia

No hay datos sobre la excreción del producto en leche materna. Por lo que no se aconseja su utilización durante la lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre la fertilidad, sin embargo, dado que la absorción sistémica de polietilenglicol 4000 es insignificante, no se prevén efectos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

El efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nulo.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos:

La dosis completa es de 3 a 4 sobres. Disolver el contenido de un sobre en 1 litro de agua; es decir, 3 a 4 litros en total.

Población pediátrica:

No utilizar en niños.

Forma de preparación y administración

Diluir un sobre por cada litro de agua y agitar la solución hasta que el polvo se haya disuelto completamente. La dosis total es de 3 a 4 litros de solución reconstituida.

Es posible ingerir la preparación en una sola dosis o dividida en dosis, siempre que la cantidad total de la solución reconstituida sea totalmente ingerida (promedio de 3 a 4 litros de solución):

- En dosis divididas: 2 litros ingeridos por la noche antes del procedimiento y 2 por la mañana del procedimiento, el último vaso que se ingiera será de 3 a 4 horas antes del procedimiento.
O, 3 litros ingeridos la noche anterior y 1 litro en la mañana del estudio, el último vaso que se ingiera, debe ser a más tardar de 3 a 4 horas antes del procedimiento.
- En una sola dosis: 4 litros en la noche antes del procedimiento, posiblemente con una pausa de una hora después de los 2 primeros litros.

La tasa de ingestión recomendada es de 1 a 1,5 litros por hora (es decir, 250 ml cada 10 a 15 minutos), teniendo la precaución de agitar antes de cada toma la solución que queda en el recipiente. Es preferible ingerir la solución de forma rápida y continua. Se recomienda que la última toma se efectúe como mínimo 3 o 4 horas antes del procedimiento, para garantizar una adecuada y completa evacuación del colon. No se deben ingerir alimentos 3 o 4 horas antes de tomar la solución, ni hasta el momento de realizarse el procedimiento.

El médico puede ajustar la dosis recomendada de acuerdo a su condición clínica.

Vía de administración:
Vía oral.

Interacciones:
La absorción de otros medicamentos puede reducirse transitoriamente, debido al aumento de la velocidad del tránsito intestinal inducida por el polietilenglicol.

Reacciones adversas:
Como todos los medicamentos, este producto puede provocar reacciones adversas, relacionadas principalmente con el sistema gastrointestinal.

Las reacciones adversas incluidas en la siguiente tabla se han notificado durante los ensayos clínicos y en el uso post-comercialización. Se clasifican según su frecuencia en las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raros ($< 1/10,000$); frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase de sistema orgánico	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raros	Reacciones de hipersensibilidad (prurito, erupción, edema facial, edema de Quincke, urticaria, shock anafiláctico)
Frecuencia no conocida	Eritema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuencia no conocida	Trastornos electrolíticos (hiponatremia,

	hipokalemia) y/o deshidratación, especialmente en pacientes ancianos
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor y/o distensión abdominal Diarrea Náuseas
Poco frecuentes	Vómitos Urgencia para defecar Incontinencia fecal

Condición de Venta: Con fórmula facultativa

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica se encuentran incluidos en la Norma Farmacológica 8.1.11.0.N10

3.1.13.3. ZOPICLONA

Radicado: 20183002507

Fecha : 20/03/2018

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Zopiclona en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración: 7.5 mg

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones: Hipnótico

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a Zopiclona o a alguno de los excipientes de este medicamento

Insuficiencia hepática severa

Insuficiencia respiratoria severa

Uso previo o concomitante de alcohol

Menores de 18 años

Accidente cerebrovascular agudo

Síndrome de apnea del sueño severo

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Efectos depresores del sistema nervioso central: zopiclona puede causar un menor nivel de alerta mental la mañana posterior al consumo, deteriorando la coordinación motora.

Embarazo

Lactancia

Miastenia gravis

Úsese bajo estricta vigilancia médica.

Insuficiencia respiratoria

Como los hipnóticos tienen la capacidad de deprimir la función respiratoria, se deben observar precauciones cuando se prescribe zopiclona en pacientes con la función respiratoria comprometida.

Insuficiencia psicomotora

Al igual que otros fármacos sedantes/hipnóticos, zopiclona tiene efectos depresores del SNC.

El riesgo de insuficiencia psicomotora, incluyendo la habilidad para la conducción alterada, se eleva si:

- toma zopiclona en las 12 horas previas a realizar actividades que requieran estar mentalmente alerta,
- si toma una dosis más alta de la dosis recomendada o
- si se administra conjuntamente con otros depresores del SNC u otros medicamentos que aumenten los niveles de zopiclona en sangre.

Se debe prevenir a los pacientes que vayan a realizar tareas peligrosas tales como manejar maquinaria o conducir vehículos a motor, que requieren un estado de alerta mental o coordinación motora completos después de la administración de zopiclona y en particular durante las 12 horas siguientes a la administración.

Riesgos por el uso concomitante de opioides y benzodiazepinas

El uso concomitante de benzodiazepinas, incluyendo zopiclona, puede dar lugar a sedación, depresión respiratoria, coma, y muerte. Debido a estos

riesgos, reserve la prescripción concomitante de opioides y benzodiazepinas para su uso en pacientes en los que las opciones de tratamientos alternativos son inadecuadas.

Si se decide prescribir concomitantemente zopiclona con opioides, prescriba las dosis efectivas más bajas y duraciones mínimas del uso concomitante, y vigile estrechamente en los pacientes los signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

Tolerancia

Después de un uso continuado durante algunas semanas, puede detectarse un cierto grado de pérdida de eficacia de otros hipnóticos. Sin embargo, no existe tolerancia marcada con zopiclona durante periodos de tratamiento de hasta 4 semanas.

Dependencia

El uso de sedantes/hipnóticos como zopiclona puede provocar el desarrollo de abuso o dependencia física o psíquica.

El riesgo de dependencia o abuso se incrementa con:

- la dosis y duración del tratamiento
- en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol y /o de drogas
- o si se usa con alcohol u otros psicótopos.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de retirada tales como cefaleas, dolores musculares, insomnio de rebote ansiedad acusada, tensión, temblor, sudoración, palpitaciones, taquicardia, delirio, pesadillas, intranquilidad, confusión e irritabilidad. En los casos graves, se han descrito los siguientes síntomas: pérdida del sentido de realidad, despersonalización, hiperacusia, hormigueo y calambres en las extremidades, intolerancia a la luz, sonidos y contacto físico, alucinaciones o convulsiones.

Insomnio de rebote

Se ha descrito un síndrome de carácter transitorio tras la retirada del tratamiento, caracterizado por la reaparición de los síntomas – aunque más acentuados – que dieron lugar a la instauración del mismo.

Se puede acompañar por otras reacciones tales como cambios en el humor, ansiedad o trastornos del sueño e intranquilidad.

Ya que la probabilidad de aparición de un fenómeno de retirada/rebote es mayor después de finalizar el tratamiento de zopiclona bruscamente, especialmente después del tratamiento prolongado, se recomienda disminuir

la dosis de forma gradual hasta su supresión definitiva y avisar a los pacientes.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser la más corta posible. No se debe exceder de las 4 semanas, incluyendo el tiempo necesario para proceder a la retirada gradual de la medicación.

Nunca debe prolongarse el tratamiento sin una reevaluación de la situación del paciente.

Puede ser útil informar al paciente al comienzo del tratamiento de que éste es de duración limitada y explicarle de forma precisa cómo disminuir la dosis progresivamente. Además es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote, lo que disminuirá su ansiedad ante los síntomas que pueden aparecer al suprimir la medicación.

Amnesia

La zopiclona puede inducir una amnesia anterógrada, especialmente cuando se interrumpe el sueño o cuando se retrasa el acostarse después de la toma del comprimido.

Este hecho ocurre más frecuentemente transcurridas varias horas tras la administración del medicamento por lo que, para disminuir el riesgo asociado de amnesia anterógrada, los pacientes deben asegurarse de que:

- van a poder dormir de forma ininterrumpida durante 7-8 horas (noche completa de sueño)
- y que deben tomar el comprimido justo antes de acostarse por la noche.

Otras reacciones psiquiátricas y paradójicas

Los agentes sedantes/hipnóticos como zopiclona pueden producir otras reacciones psiquiátricas y paradójicas tales como, intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta.

En caso de que esto ocurriera, se debe suspender el tratamiento.

Estas reacciones son más frecuentes en pacientes de edad avanzada.

Sonambulismo y comportamientos asociados

Se han notificado casos de sonambulismo y otros comportamientos asociados tales como conducir, cocinar, comer, llamar por teléfono, con amnesia para estos hechos en personas que habían tomado zopiclona y que no estaban totalmente despiertas. El uso del alcohol y otros depresores del SNC con zopiclona, parece aumentar el riesgo de estos comportamientos, tal como ocurre con el uso de zopiclona a dosis superiores a la dosis máxima recomendada. Se debe considerar encarecidamente la interrupción del tratamiento con zopiclona en estos pacientes que presentan estos comportamientos.

Tendencias suicidas y depresión

Como con otros hipnóticos zopiclona no se debe considerar como tratamiento de la depresión y puede incluso enmascarar sus síntomas. Diversos estudios epidemiológicos muestran un aumento de la incidencia de suicidio y de intentos de suicidio en pacientes con y sin depresión, tratados con benzodiazepinas y otros hipnóticos, incluyendo zopiclona. No se ha establecido una relación causal.

Reacciones anafilácticas y anafilactoides severas

Se han notificado casos raros de angioedema que afecta la lengua, la glotis o la laringe en pacientes después de tomar la primera dosis o posteriores de sedantes hipnóticos, incluida la zopiclona. Algunos pacientes han tenido síntomas adicionales como disnea, cierre de garganta o náuseas y vómitos que sugieren anafilaxia. Algunos pacientes han requerido terapia médica en el departamento de emergencia. Si el angioedema afecta la lengua, la glotis o la laringe, la obstrucción de las vías respiratorias puede ocurrir y ser fatal. Los pacientes que desarrollan angioedema después del tratamiento con zopiclona no deben ser puestos a prueba nuevamente con el medicamento.

Grupos especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada: Los pacientes de edad avanzada deben recibir una dosis menor. Dichos pacientes pueden ser particularmente susceptibles a los efectos sedantes de zopiclona, al vértigo, ataxia y confusión asociados, lo que puede aumentar la posibilidad de una caída.

La zopiclona no está recomendada para el tratamiento de primera línea de la enfermedad psicótica.

La zopiclona no debe usarse sola para el tratamiento de la ansiedad asociada a la depresión (riesgo de suicidio).

La zopiclona debe utilizarse con precaución extrema en pacientes con antecedentes de consumo de drogas o alcohol.

Uso en población pediátrica

Zopiclona no se debe usar en niños y adolescentes menores de 18 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia de zopiclona en niños y adolescentes menores de 18 años.

Insuficiencia Hepática

Zopiclona debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomiendan ajustes de dosis. Zopiclona está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia Renal

Zopiclona debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal. Se recomiendan ajustes de dosis.

Dosificación y grupo etario:

Utilice la dosis efectiva más baja. Zopiclona se debe tomar en una sola toma y no se debe readministrar durante la misma noche.

Adultos

La dosis recomendada para adultos es de 7,5 mg de zopiclona por vía oral, antes de acostarse. Esta dosis de 7,5 mg no debe ser sobrepasada.

La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. De forma general la duración del tratamiento puede variar desde unos pocos días hasta dos semanas, con una duración máxima de cuatro semanas si se incluye la retirada gradual del medicamento.

El tratamiento debe comenzarse con la dosis más baja recomendada. No debe excederse la dosis máxima. La prolongación del periodo máximo de tratamiento no se debe realizar sin una reevaluación del estado del paciente.

El producto se tomará por la noche, antes de acostarse el paciente.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Zopiclona no se debe usar en niños y adolescentes menores de 18 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia de zopiclona en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

El tratamiento en pacientes de edad avanzada se iniciará con dosis de 3,75 mg de zopiclona, aumentándose, en caso de necesidad, a 7,5 mg. La zopiclona se debe usar con precaución en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

El tratamiento en pacientes con la insuficiencia hepática se iniciará con dosis de 3,75 mg de zopiclona, aumentándose, en caso de necesidad, a 7,5 mg con precaución en los casos apropiados. Zopiclona está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia renal

Aunque no se ha detectado, en casos de insuficiencia renal, acumulación de zopiclona o de sus metabolitos, se recomienda que los pacientes comiencen el tratamiento con la dosis de 3,75 mg de zopiclona.

Insuficiencia respiratoria

El tratamiento en pacientes con insuficiencia respiratoria se iniciará con dosis de 3,75 mg de zopiclona, aumentándose en caso de necesidad, a 7,5 mg. Zopiclona está contraindicado en insuficiencia respiratoria severa.

Vía de administración:

Oral

Interacciones:

Asociación no recomendada:

La ingesta concomitante con alcohol no está recomendada. El efecto sedante de Zopiclona puede potenciarse cuando se administra el producto en combinación con alcohol, lo que puede afectar a la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

Asociaciones a tener en cuenta:

Combinación con depresores del SNC

Se puede producir una potenciación del efecto depresor sobre el SNC al administrar concomitantemente antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos,

ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes.

En el caso de los analgésicos narcóticos también se puede producir un aumento de la sensación de euforia, lo que puede incrementar la dependencia psíquica.

El efecto de la eritromicina en la farmacocinética de zopiclona se ha estudiado en 10 voluntarios sanos. El AUC de la zopiclona se incrementó en un 80% en presencia de eritromicina. Esto indica que la eritromicina puede inhibir el metabolismo de fármacos metabolizados por CYP 3A4. La consecuencia principal de este hecho es que el efecto hipnótico de Zopiclona puede verse incrementado.

Debido a que la zopiclona se metaboliza por la isoenzima (CYP) 3A4 del citocromo P450, los niveles plasmáticos de zopiclona pueden aumentar cuando se administra conjuntamente con inhibidores del CYP3A4, como la eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, y ritonavir. Puede requerirse una reducción de la dosis de zopiclona cuando se administra junto con inhibidores del CYP3A4. De forma inversa, los niveles plasmáticos de zopiclona pueden descender cuando se administra conjuntamente con inductores del CYP3A4, como la rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan. Puede requerirse un incremento de la dosis de zopiclona cuando se administra conjuntamente con inductores del CYP3A4.

Opioides:

El uso concomitante de benzodiazepinas, incluyendo zopiclona, y opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma, y muerte debido al efecto depresor aditivo sobre el SNC. Limite la dosis y duración del uso concomitante de benzodiazepinas y opioides.

Reacciones Adversas

Las frecuencias utilizadas a lo largo de esta sección son: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $1 < 10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

En pacientes tratados con zopiclona se han observado las siguientes reacciones adversas:

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: angioedema, reacciones anafilácticas

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: pesadillas, agitación

Raras: estado de confusión, trastorno de la libido, irritabilidad, agresividad, alucinaciones

Frecuencia no conocida: intranquilidad, delirio, ataques de ira, alteraciones de la conducta (posiblemente asociadas con la amnesia) y sonambulismo, dependencia, síndrome de retirada.

Al utilizar zopiclona o compuestos similares pueden aparecer raramente reacciones psiquiátricas y paradójicas que pueden ser severas y aparecen más frecuentemente en pacientes de edad avanzada.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: disguesia (el sabor amargo es el efecto secundario más comúnmente observado con zopiclona), somnolencia (residual) durante el día

Poco frecuentes: mareo, cefalea

Raras: amnesia anterógrada. Puede desarrollarse a dosis terapéuticas, siendo mayor el riesgo al incrementar la dosis. Los efectos amnésicos pueden asociarse a conductas inadecuadas

Frecuencia no conocida: ataxia, parestesia, trastornos cognitivos tales como déficit de memoria, alteración de la atención, trastorno del habla

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: diplopía

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: disnea

Frecuencia no conocida: depresión respiratoria

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: sequedad de boca

Poco frecuentes: náuseas

Frecuencia no conocida: dispepsia

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: incrementos, de leves a moderados, de transaminasas y/o fosfatasa alcalina en sangre

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: prurito, rash

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida: debilidad muscular

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: fatiga

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Raras: caída (predominantemente en pacientes de edad avanzada)

Dependencia

La administración del producto (incluso a dosis terapéuticas) puede conducir al desarrollo de dependencia física: la supresión del tratamiento puede conducir al desarrollo de fenómenos de retirada o rebote.

Puede producirse dependencia psíquica. Se han comunicado casos de abuso.

Síndrome de retirada

Se ha notificado síndrome de retirada después de interrumpir el tratamiento con Zopiclona.

Los síntomas que pueden aparecer por la retirada varían y pueden incluir insomnio de rebote, dolor muscular, ansiedad, temblor, sudoración, agitación, confusión, cefalea, palpitaciones, taquicardia, delirio, pesadillas e irritabilidad. En casos graves, se pueden producir los síntomas siguientes: pérdida del sentido de realidad, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y cosquilleo en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones. En casos muy raros, pueden aparecer convulsiones.

Depresión

La utilización de zopiclona puede desenmascarar una depresión preexistente

Condición de venta: Con fórmula facultativa

3.1.13.4. TRAZODONA CLORHIDRATO

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Trazodona Clorhidrato en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración: Cada tableta contiene 50 mg de trazodona clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Tratamiento de la depresión mayor.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la trazodona o a cualquier otro componente de la fórmula, alcohol.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

La depresión se asocia a un incremento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (hechos relacionados con el suicidio). El riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Como la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente controlados hasta que se produzca esta mejoría. Según la experiencia clínica general, el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de la recuperación.

En pacientes con historial de hechos relacionados con el suicidio o aquéllos que muestran un grado significativo de ideas suicidas previo al inicio del tratamiento, se conoce que poseen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deberían ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento. Un meta-análisis de ensayos clínicos con antidepresivos controlados con placebo en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos demostró un aumento del riesgo de conductas suicidas con antidepresivos comparados con placebo en pacientes menores de 25 años.

Un seguimiento cercano de los pacientes y, en particular, en aquéllos con alto riesgo, debería acompañar el tratamiento farmacológico, especialmente, al inicio del tratamiento, así como después de un cambio de dosis. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de controlar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, conducta o pensamiento suicida y cambios inusuales en la conducta y

buscar asesoramiento médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Para minimizar el riesgo potencial de los intentos de suicidio, sobre todo al inicio del tratamiento, se debe prescribir la dosis mínima recomendada de trazodona.

Iniciar el tratamiento con dosis bajas y en una única toma por la noche, reduce la incidencia de reacciones adversas indeseables relacionadas con el medicamento.

Se recomienda una administración cuidadosa y un control periódico en los pacientes con las siguientes enfermedades:

- Epilepsia, se deben evitar específicamente aumentos o disminuciones bruscas de la dosis.
- Pacientes con insuficiencia hepática o renal, particularmente si es grave.
- Pacientes con enfermedades cardíacas tales como insuficiencia cardíaca, angina de pecho, alteraciones de la conducción o bloqueos AV de diferentes grados, arritmias, infarto de miocardio reciente, síndrome de QT largo congénito o bradicardia. Trazodona debe utilizarse con precaución en estos pacientes.
- Hipertiroidismo.
- Trastornos de la micción, tales como hipertrofia de próstata, aunque los problemas no deben ser anticipados dado que el efecto anticolinérgico de trazodona es poco importante.
- Glaucoma de ángulo cerrado agudo, aumento de la presión intraocular, aunque los cambios más importantes no deben anticiparse debido al pequeño efecto anticolinérgico de trazodona.
- Pacientes con hipocalcemia o hipomagnesemia. Este desequilibrio electrolítico aumenta el riesgo de presentar arritmias y debe ser controlado antes de comenzar el tratamiento con trazodona.

Se han reportado trastornos hepáticos graves con posible desenlace fatal asociados al uso de trazodona. Los pacientes deben informar inmediatamente a su médico si presentan signos como astenia, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal o ictericia. Se debe realizar una valoración clínica de la función hepática y discontinuar el tratamiento con trazodona de inmediato.

La administración de antidepresivos en pacientes con esquizofrenia u otros trastornos psicóticos puede dar lugar a un posible empeoramiento de los

síntomas psicóticos. Se pueden intensificar los pensamientos paranoides. Durante el tratamiento con trazodona, una fase depresiva puede cambiar de una psicosis manícodepresiva a una fase maníaca. En estos casos, se debe suspender la trazodona.

Se han descrito interacciones con relación al síndrome de serotonina/síndrome neuroléptico maligno en caso de uso concomitante de otras sustancias serotoninérgicas como otros antidepresivos (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos, ISRS, IRSN e inhibidores de la MAO) triptanes y neurolépticos. Se han descrito síndromes neurolépticos malignos con resultado de muerte en casos de administración conjunta con neurolépticos, por lo que este síndrome es una conocida posible reacción adversa al medicamento. Se debe discontinuar el tratamiento con trazodona inmediatamente y debe iniciarse un tratamiento de soporte de los síntomas. Dado que la agranulocitosis puede manifestarse clínicamente como síntomas de tipo gripal, dolor de garganta y fiebre, en estos casos se recomienda el control hematológico.

La trazodona es un antidepresivo sedante, algunas veces provoca somnolencia durante los primeros días de tratamiento, que desaparece con la continuación del mismo.

Se ha descrito hipotensión, incluyendo hipotensión ortostática y síncope, en pacientes que recibían trazodona. La administración concomitante de una terapia antihipertensiva con trazodona puede requerir una reducción de la dosis de los medicamentos antihipertensivos.

Los pacientes de edad avanzada posiblemente experimentan con más frecuencia hipotensión ortostática, somnolencia y otros efectos anticolinérgicos de la trazodona. Debe prestarse especial atención a los posibles efectos acumulativos con el uso de medicamentos concomitantes, como otros psicotropos o antihipertensivos, o ante la presencia de factores de riesgo tales como la patología de base, lo que puede agravar estas reacciones. Se recomienda informar al paciente/cuidador sobre la posible aparición de estas reacciones y supervisar de cerca estos efectos tras el inicio de la terapia, antes y después del ajuste del incremento de dosis.

Si se sigue un tratamiento con trazodona, en particular durante un periodo prolongado, se recomienda una reducción gradual de la dosis para

minimizar la aparición de un síndrome de abstinencia, caracterizado por náuseas, dolor de cabeza y malestar.

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT con trazodona. Se debe tener precaución cuando se prescribe trazodona con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, tales como antiarrítmicos Clase IA y III, antipsicóticos (p.ej., derivados de fenotiazina, pimozida, haloperidol), antidepresivos tricíclicos, ciertos medicamentos antimicrobianos (p.ej. sparfloxacino, moxifloxacino, eritromicina IV, pentamidina, tratamiento contra la malaria, particularmente halofantrina), ciertos antihistamínicos (astemizol, mizolastina). Trazodona se debe usar con precaución en pacientes con alteraciones cardiovasculares conocidas, incluyendo la prolongación del intervalo QT.

Los inhibidores potentes de CYP3A4 pueden producir un aumento en los niveles séricos de trazodona.

Como con otros medicamentos con actividad alfaadrenolítica, se ha asociado muy raramente la trazodona con priapismo. Puede tratarse con una inyección intracavernosa de un agente alfaadrenérgico como la adrenalina o el metaraminol. Sin embargo, hay notificaciones de priapismo inducido por trazodona que han requerido intervención quirúrgica o han llevado a disfunción sexual permanente. Los pacientes que desarrollen esta sospecha de reacción adversa deben interrumpir el tratamiento con trazodona inmediatamente.

Población pediátrica

Trazodona no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. En estudios clínicos sobre niños y adolescentes tratados con antidepresivos, se han observado comportamientos suicidas (intento suicida y planificación de suicidio) y hostilidad (esencialmente agresividad, comportamiento de oposición y enfado) con más frecuencia que con placebo. Además, no se dispone de datos de seguridad a largo plazo relativos al crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y conductual en niños y adolescentes.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Los datos (menos de 200 embarazos a término) relativos al uso de trazodona en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios realizados en animales

no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrio/fetal, parto o desarrollo posnatal a dosis terapéuticas.

Como medida de precaución, debe evitarse el uso de trazodona durante el embarazo. La prescripción a mujeres embarazadas debe realizarse con precaución. Cuando se utiliza trazodona hasta el parto, los recién nacidos deben ser controlados ante la aparición de los síndromes de abstinencia.

Lactancia:

Se desconoce si trazodona y sus metabolitos se excretan por la leche materna. No se debe excluir el riesgo para el lactante. La decisión de continuar/abandonar la lactancia o de continuar/ abandonar la terapia con trazodona, se debe realizar teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con trazodona para la madre.

Fertilidad:

No hay datos de fertilidad disponibles en humanos. En ratas, los efectos de la trazodona sobre la fertilidad se han demostrado a dosis altas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Trazodona puede producir sedación, mareos, somnolencia, estados de confusión o visión borrosa. Por consiguiente, se debe indicar a los pacientes que si experimentan estos síntomas, deben evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar máquinas.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis inicial es 100-150 mg al día administrados en dosis divididas después de las comidas, o en dosis única al acostarse.

La dosis se debe aumentar 50 mg al día cada 3 ó 4 días (preferiblemente a la hora de acostarse) hasta llegar a la dosis terapéutica efectiva óptima.

Se debe aumentar la dosis hasta un máximo de 400 mg al día (administrado en dosis divididas tras las comidas o en dosis única al acostarse).

En pacientes hospitalizados la dosis máxima diaria se puede aumentar gradualmente a 600 mg al día administrado en dosis divididas.

Tras alcanzar la dosis efectiva, la respuesta clínica se hace evidente a las dos o cuatro semanas. En el caso de pacientes que no responden al tratamiento, la dosis debe ser aumentada hasta el máximo recomendado. Si tras esto, no se produce respuesta tras dos o cuatro semanas, se debe discontinuar el tratamiento. Tras alcanzar la dosis efectiva, se debe mantener la dosis por un mínimo de 4 semanas. Tras este periodo, generalmente la dosis puede reducirse gradualmente, dependiendo de la respuesta al tratamiento. Los pacientes se deben mantener a la dosis menor efectiva y ser periódicamente evaluados para determinar la necesidad de continuar con el tratamiento.

Se prefiere continuar con el tratamiento durante cuatro o seis meses, hasta que mejoren los síntomas del paciente; tras esto la dosis puede reducirse gradualmente hasta que se suspenda el tratamiento.

Pacientes de edad avanzada:

En pacientes de edad avanzada la dosis recomendada de inicio es de 50-100 mg al día, administrada en dosis divididas, o en dosis única al acostarse. Puede aumentarse gradualmente bajo supervisión médica, de acuerdo la respuesta y tolerancia al tratamiento.

Se deben evitar dosis únicas superiores a 100 mg en estos pacientes. Es poco probable que se exceda de una dosis de 300 mg al día.

Población pediátrica:

Trazodona no está recomendado en niños menores de 18 años de edad debido a que no se dispone de datos suficientes de seguridad y/o eficacia.

Insuficiencia hepática:

Trazodona experimenta un metabolismo hepático extenso y también se ha asociado con hepatotoxicidad. Por tanto, se debe tener precaución cuando se prescriba a pacientes con insuficiencia hepática, específicamente en casos de insuficiencia hepática grave. Se debe considerar la monitorización periódica de la función hepática.

Insuficiencia renal:

Normalmente, no es necesario un ajuste de la dosis, pero debe tenerse precaución cuando se prescriba a pacientes con insuficiencia renal grave.

Las tabletas se deben tomar con una cantidad suficiente de líquido (p.ej., un vaso de agua) directamente después de las comidas. La administración con alimentos disminuye el riesgo de reacciones adversas.

Vía de administración:

Vía oral

Interacciones:

General:

Se puede intensificar el efecto sedante de los antipsicóticos, hipnóticos, sedantes, ansiolíticos y antihistamínicos; se recomienda en estos casos una reducción de la dosis.

El metabolismo de los antidepresivos se acelera debido a los efectos hepáticos de los anticonceptivos orales, fenitoína, carbamazepina y barbitúricos. Cimetidina y algunos antipsicóticos inhiben el metabolismo de los antidepresivos.

Inhibidores CYP3A4:

Los estudios in vitro del metabolismo de los medicamentos sugieren que hay un potencial de interacciones farmacológicas cuando trazodona se administra con inhibidores potentes de CYP3A4 tales como eritromicina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, indinavir, y nefazodona. Es probable que los inhibidores potentes de CYP3A4 puedan dar lugar a aumentos sustanciales de las concentraciones plasmáticas de trazodona. Se ha confirmado en estudios in vivo en voluntarios sanos que una dosis de ritonavir de 200 mg BID aumenta los niveles plasmáticos de trazodona en más de dos veces, dando lugar a náuseas, síncope e hipotensión. Si trazodona se utiliza con un potente inhibidor del CYP3A4, debe considerarse una dosis más baja de trazodona. Sin embargo, debe evitarse cuando sea posible la coadministración de trazodona con potentes inhibidores del CYP3A4.

Carbamazepina:

La carbamazepina reduce las concentraciones plasmáticas de trazodona cuando se administran conjuntamente. El uso concomitante de 400 mg de carbamazepina diarios produjo una disminución de las concentraciones plasmáticas de trazodona y de su metabolito activo clorofenilpiperazina del 76% y 60%, respectivamente. Los pacientes deben ser estrechamente controlados para ver si hay una necesidad de una mayor dosis de trazodona cuando se toma con carbamazepina.

Antidepresivos tricíclicos:

Debe evitarse la administración concomitante debido al riesgo de interacción. Se debe prestar especial atención al síndrome serotoninérgico y a los efectos secundarios cardiovasculares.

Fluoxetina:

Se han notificado casos raros de niveles elevados de trazodona en plasma y efectos adversos cuando trazodona se había combinado con fluoxetina, un inhibidor de CYP1A2/2D6. Se desconoce el mecanismo subyacente a la interacción farmacocinética. No se excluye una interacción farmacodinámica (síndrome serotoninérgico).

Inhibidores de la monoaminooxidasa:

Ocasionalmente, se ha notificado la posible interacción con los inhibidores de la monoaminooxidasa. Aunque algunos médicos las prescriben concomitantemente, no se recomienda el uso de trazodona con IMAO, ni tampoco en las 2 primeras semanas tras interrumpir la administración de esta sustancia. Tampoco se recomienda la administración de IMAO a la semana de interrumpir el tratamiento con trazodona.

Fenotiazinas:

Trazodona ha sido bien tolerado en pacientes con esquizofrenia y depresión que recibían terapia estándar con fenotiazina. Se ha observado hipotensión ortostática grave en el caso de uso concomitante con fenotiazinas, como por ejemplo, clorpromazina, flufenazina, levomepromazina, perfenazina.

Anestésicos/Relajantes musculares:

Trazodona puede aumentar los efectos de los relajantes musculares y anestésicos inhalatorios, por lo que se debe tener precaución en estos casos.

Alcohol:

Trazodona intensifica el efecto sedante del alcohol. El consumo de alcohol debe evitarse durante el tratamiento con trazodona.

Levodopa:

Trazodona puede administrarse en pacientes parkinsonianos depresivos tratados con Levodopa, siempre bajo estricto control médico, ya que la trazodona puede acelerar el metabolismo de la levodopa.

Otros:

El uso concomitante de trazodona con medicamentos que prolongan el intervalo QT puede aumentar el riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de Pointes. Se debe tener precaución cuando estos medicamentos se coadministran con trazodona.

Antihipertensivos:

Dado que trazodona es sólo un inhibidor muy débil de la recaptación de noradrenalina y no modifica la respuesta de la presión sanguínea a tiramina, la interferencia con la acción hipotensora de los compuestos similares a guanetidina es poco probable. Sin embargo, estudios en animales de laboratorio sugieren que trazodona puede inhibir la mayoría de las acciones agudas de la clonidina. En el caso de otros tipos de medicamentos antihipertensivos, aunque no se han reportado interacciones clínicas, debe considerarse la posibilidad de potenciación.

Hierba de San Juan:

Las reacciones adversas pueden ser más frecuentes cuando trazodona se administra conjuntamente con preparados que contengan *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan).

Warfarina:

Se han notificado casos de cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que reciben concomitantemente trazodona y warfarina.

Digoxina:

El uso concomitante con trazodona puede dar como resultado niveles séricos elevados de digoxina. En estos pacientes se debería considerar un seguimiento de los niveles séricos.

Fenitoína:

El uso concomitante con trazodona puede dar como resultado niveles séricos elevados de fenitoína. En estos pacientes se debería considerar un seguimiento de los niveles séricos.

Reacciones adversas:

Se han notificado casos de comportamiento y pensamientos suicidas durante el tratamiento con trazodona o poco después de la interrupción del

tratamiento. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia son: mareos, somnolencia, fatiga, nerviosismo y boca seca.

Se listan de conformidad con el sistema de órgano clase (SOC por sus siglas en inglés: “system organ class”) de MedDRA y la frecuencia se define como:

Muy frecuente $\geq 1/10$

Frecuente $\geq 1/100$ y $< 1/10$

Poco frecuente $\geq 1/1,000$ y $< 1/100$

Rara $\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$

Muy rara $< 1/10,000$

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

Clasificación de los Órganos del Sistema MedDRA	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático sanguíneas (agranulocitosis, trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia y anemia)	Rara: Discrasias
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuente: Reacciones alérgicas
Trastornos endocrinos	Frecuencia no conocida: Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente: aumento de peso, anorexia, aumento del apetito. Poco frecuente: pérdida de peso Frecuencia no conocida: Hiponatremia ¹ ,
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuente: nerviosismo Frecuente: afasia expresiva, confusión, desorientación, manía, agitación (muy ocasionalmente exacerban hasta el delirio), reacción agresiva, alucinaciones. Frecuencia no conocida: desilusión, inhibición, ansiedad, comportamiento y pensamiento suicidas ² , insomnio, pesadillas, síndrome de abstinencia.
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente: mareo, somnolencia ³ Frecuente: tinitus, dolor de cabeza, temblor, visión borrosa Poco frecuente: Síndrome serotoninérgico, convulsión Rara: mioclonía Muy rara: síndrome neuroléptico maligno Frecuencia no conocida: vértigo, agitación, disminución de la agudeza mental, alteración de la memoria, parestesia, distonía, alteración del gusto
Trastornos cardíacos	Frecuente: palpitaciones, bradicardia, taquicardia

Frecuencia no conocida: arritmias cardíacas⁴ (Torsade de Pointes, contracciones ventriculares prematuras, duplas ventriculares, taquicardia ventricular), anomalías ECG (prolongación QT)

Trastornos vasculares Frecuente: Hipotensión ortostática, hipertensión, síncope

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuente: congestión nasal

Poco frecuente: disnea

Trastornos gastrointestinales Muy frecuente: boca seca

Frecuente: alteración del gusto, flatulencia, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, dispepsia, dolor de estómago, gastroenteritis

Frecuencia no conocida: aumento de la salivación, parálisis del íleo

Trastornos hepatobiliares Rara: trastornos de la función hepática (ictericia y daño hepatocelular⁵), colestasis intrahepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuente: erupción cutánea, prurito

Frecuencia no conocida: hiperhidrosis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Frecuente: dolor en extremidades, dolor de espalda

Frecuencia no conocida: mialgia, artralgia

Trastornos renales y urinarios Frecuencia no conocida: trastorno de la micción

Trastornos del aparato reproductor y de la mama Poco frecuente: disminución del libido

Muy rara: Priapismo⁶

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Frecuente: edema, síntomas tipo gripal, dolor en el pecho,

Frecuencia no conocida: debilidad, fatiga, fiebre

1 Debe ser controlado el estado de los fluidos y electrolitos en pacientes sintomáticos.

2 Ver también sección advertencias y precauciones

3 La trazodona es un antidepresivo sedante y la somnolencia, a veces experimentada durante los primeros días de tratamiento, por lo general desaparece con el tratamiento continuado.

4 Los estudios en animales han mostrado que este medicamento es menos cardiotoxico que los antidepresivos tricíclicos, y los estudios clínicos sugieren que el medicamento posiblemente cause menos arritmias cardíacas en el hombre que en aquéllos. Los estudios clínicos en pacientes con

enfermedad cardíaca preexistente indican que trazodona puede ser arritmogénica en este tipo de pacientes

5 Se ha informado raramente efectos adversos sobre la función hepática, a veces graves. En caso de que tales efectos se produzcan, debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con trazodona.

6 Ver también la sección advertencias y precauciones.

Sobredosis

Síntomas:

Las reacciones más frecuentes de sobredosis incluyen somnolencia, mareos, náuseas y vómitos. En casos más graves, se ha notificado coma, convulsiones, hiponatremia, hipotensión, taquicardia e insuficiencia respiratoria. Las características cardíacas pueden incluir bradicardia, prolongación del intervalo QT y Torsade de Pointes. Los síntomas pueden aparecer 24 horas o más después de una sobredosis.

La sobredosis de trazodona en combinación con otros antidepresivos puede causar síndrome serotoninérgico.

Tratamiento:

No hay un antídoto específico para la trazodona. Se debe utilizar carbón activo en adultos que han ingerido más de 1 g de trazodona, o en niños que han ingerido más de 150 mg de trazodona, en 1 hora tras la ingestión. Alternativamente, en los adultos se debe llevar a cabo un lavado gástrico antes de una hora tras la ingestión de una sobredosis potencialmente mortal.

El tratamiento debe ser sintomático y de soporte en caso de hipotensión y sedación excesiva. Si la hipotensión marcada continúa debe considerarse el uso de inotrópicos, por ejemplo dopamina o dobutamina. Se administrará oxígeno para corregir las alteraciones ácido-base y metabólicas cuando sea necesario. Monitorizar la presión arterial, el pulso y la Glasgow Coma Scale (Escala de Coma de Glasgow GCS). Monitorizar la saturación de oxígeno, si se reduce la GCS. En pacientes sintomáticos, la monitorización cardíaca es conveniente.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica se encuentran incluidos en la Norma Farmacológica 19.10.0.0.N10

3.1.13.5. CLOTRIMAZOL

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Clotrimazol en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada 100 g de crema contiene 1,00 g de clotrimazol.

Cada 100 g de crema contiene 2,00 g de clotrimazol.

Forma farmacéutica:
Crema vaginal

Indicaciones:
Antimicótico de uso vaginal.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al clotrimazol o a cualquier otro componente del producto.

Advertencias y precauciones:

- Las pacientes inmunocomprometidas, como mujeres con diabetes mellitus, con infección por VIH, SIDA, trasplantadas o en tratamiento con corticoides orales no responden bien a pautas de tratamiento cortas. En esta población además se ha descrito una mayor prevalencia de infecciones causadas por especies de *Candida* no *albicans*. Se han descrito casos de disminución de la sensibilidad a azoles en candidiasis vulvovaginal causada por especies de *Candida* no *albicans*. Este hecho debe tenerse en cuenta en el tratamiento de infecciones causadas por estas especies, por ejemplo *C. glabrata*.

- Si la paciente presenta fiebre (temperatura de 38°C o superior), dolor abdominal bajo, dolor de espalda, flujo vaginal con mal olor, náuseas, hemorragia vaginal y/o dolor en hombros asociado, deberá consultar a un médico.
- Se debe valorar, en función de la extensión y de la localización de la infección, un tratamiento adicional con antifúngicos de uso cutáneo en la zona vulvar.
- Consultar al médico si: se presenta por primera vez los síntomas característicos de infección vaginal por hongos (rasquiña, enrojecimiento, ardor y/o flujo blancuzco o amarillento), los síntomas persistan al finalizar el tratamiento, o se han presentado más de dos infecciones en los últimos 6 meses.
- No es recomendable realizar el tratamiento por vía vaginal durante la menstruación, ya que la hemorragia menstrual interfiere con la correcta absorción de la crema. El tratamiento debe haber finalizado antes del inicio de la menstruación.
- No se deben usar tampones, duchas intravaginales, espermicidas u otros productos vaginales mientras se utilice este medicamento.

Este producto puede causar daño en materiales a base de látex, tales como condones y diafragmas vaginales, disminuyendo su eficacia y seguridad.

- Se recomienda evitar las relaciones sexuales durante el tratamiento, pues la efectividad del tratamiento se puede ver alterada.
- Se debe evitar el contacto con ojos, ya que produciría escozor. Si accidentalmente se produce contacto con los ojos, lavar con agua abundante y consulta a un oftalmólogo si fuese necesario. No ingerir.
- Si se produce alguna reacción de hipersensibilidad durante su utilización, deberá suspenderse el tratamiento y se aplicarán las medidas terapéuticas adecuadas.

Clotrimazol crema vaginal no debe ser usado por niñas menores de 12 años, a menos que sea prescrito por el médico.

- **Información sobre excipientes**
- **Este medicamento puede producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) porque contiene alcohol cetosteárico.**

- **Fertilidad, embarazo y lactancia**
- **Embarazo**
- **Los datos disponibles sobre el uso del clotrimazol en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios realizados en animales no han mostrado efectos nocivos sobre la reproducción. Dado que la absorción de clotrimazol por vía vaginal es limitada, no se esperan riesgos para la madre y el niño después del uso intravaginal de clotrimazol durante el embarazo; no obstante, el médico debe evaluar el beneficio de la utilización del medicamento frente a los posibles riesgos.**

- **Lactancia**
- **La información farmacodinámica/toxicológica disponible a partir de estudios en animales ha mostrado que clotrimazol y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a que se desconoce si la administración intravaginal en humanos podría dar lugar a una absorción sistémica suficiente como para que clotrimazol y sus metabolitos se hallen en cantidades detectables en la leche materna, no se puede descartar el riesgo para el lactante. Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o abstenerse del tratamiento, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el bebé y el beneficio del tratamiento para la madre.**

- **Fertilidad**
- **No se han realizado estudios en humanos sobre los efectos que puede producir el uso de clotrimazol en la fertilidad, sin embargo, los estudios en animales no han demostrado ningún efecto adverso en la fertilidad.**

- **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**
- **La influencia de clotrimazol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.**

Dosificación y Grupo Etario:

- Clotrimazol crema vaginal 1%
 - Una carga del aplicador intravaginal (5 g) una vez al día preferiblemente por la noche antes de acostarse, durante 6 días consecutivos. La crema debe ser introducida profundamente en la vagina.
- Clotrimazol crema vaginal 2%
 - Una carga del aplicador intravaginal (5 g) una vez al día preferiblemente por la noche antes de acostarse, durante 3 días consecutivos. La crema debe ser introducida profundamente en la vagina.
- **Instrucciones de uso del aplicador**
 1. Lavarse las manos antes de usar.
 2. Sacar el émbolo hasta el final del cilindro.
 3. Destapar el tubo y colocar el aplicador en la salida de la crema. Enseguida comprimir el tubo desde la parte inferior del mismo hasta que el aplicador quede lleno de crema. Desprender el aplicador y tapar bien el tubo.
 4. Acostarse boca arriba con las piernas separadas y ligeramente flexionadas.
 5. Introducir el aplicador lleno, con cuidado y lo más profundamente posible en la vagina. Empujar el émbolo hacia adentro.
 6. Retirar el aplicador y desecharlo al concluir el tratamiento. Lavarse las manos, nuevamente.

Vía de administración:

Vía vaginal.

Interacciones:

El uso concomitante de clotrimazol vaginal junto con tacrolimus orales (FK-506; inmunosupresores) podrían producir un aumento de los niveles plasmáticos de tacrolimus y similarmente con sirolimus. Los pacientes deben ser monitorizados minuciosamente si aparecen los síntomas de sobredosis de tacrolimus o sirolimus mediante el control de los niveles plasmáticos de los mismos.

- Este medicamento puede reducir la eficacia y la seguridad de los productos de látex, como condones y diafragmas, cuando se aplica en el

área genital (mujeres: por vía intravaginal, labios y área adyacente de la vulva; los hombres: prepucio y glándula del pene). Este efecto es temporal y aparece sólo durante el tratamiento. No obstante, se recomienda evitar las relaciones sexuales en caso de infección vaginal y mientras se usa este medicamento para evitar que la pareja se infecte.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la comercialización de clotrimazol (frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Debido a que estas reacciones son notificadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible determinar confiablemente su frecuencia.

Las frecuencias de los efectos adversos observados en la vigilancia postcomercialización que se proporcionan en la tabla incluida a continuación, se definen de acuerdo con la Convención MedDRA sobre frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Desórdenes del sistema inmunológico:

No conocida: Reacciones alérgicas (síncope, hipotensión, disnea, urticaria).

Desórdenes gastrointestinales:

No conocida: Dolor abdominal.

- **Desórdenes del sistema reproductivo y del seno:**

No conocida: Descamación vaginal, prurito, erupción, edema, eritema, molestias, quemazón, irritación, dolor pélvico y hemorragia vaginal.

Sobredosis:

El riesgo de intoxicación aguda o sobredosis es poco probable que ocurra después de una sola aplicación vaginal (aplicación sobre una gran superficie en condiciones favorables para la absorción) o la ingestión oral inadvertida. No existe un antídoto específico.

- Una ingestión accidental puede provocar molestias gastrointestinales y/o vómitos.

Condición de Venta:

Sin fórmula facultativa.

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica se encuentran incluidos en norma farmacológica 13.1.3.0.N10.

3.1.13.6. 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: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Piroxicam en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración: Cada 100 gramos de gel contiene Piroxicam 1gramo.

Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones:

Tratamiento sintomático del dolor, secundario a traumatismos leves y moderados y del dolor articular crónico. Indicado en Adultos y niños mayores de 12 años.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Piroxicam o a alguno de los componentes de la fórmula.

Existe la posibilidad de hipersensibilidad cruzada con ácido acetil salicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (aines), razón por la cual no se administrará a pacientes a quienes estos medicamentos les causen reacciones alérgicas, ataque asmático, urticaria o rinitis aguda. No aplicar sobre heridas abiertas, evitar el contacto con los ojos y mucosas. No debe usarse en menores de 12 años.

-Bypass coronario

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Como existe la posibilidad de absorción cutánea de Piroxicam, no es posible excluir que ocurran efectos sistémicos. El riesgo de que estos ocurran depende entre otros factores de la superficie expuesta, cantidad aplicada y del tiempo de exposición.

Se han notificado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida del paciente como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) asociadas al uso de Piroxicam por vía sistémica. Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. El periodo de mayor riesgo de aparición de SSJ o NET es durante las primeras semanas de tratamiento.

No exponer al sol la zona tratada. La exposición solar del área tratada puede provocar reacciones de fotosensibilidad.

Si no se observa respuesta satisfactoria en una semana consultar a su médico. No se ha 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.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos y niños mayores de 12 años

La dosis dependerá de la extensión de la zona afectada. La dosis habitual es de 1 a 3 gramos de gel (1,5 a 4,5 cm de gel), equivalentes a 5 mg ó 15 mg de Piroxicam, aplicados sobre la zona afectada de tres a cuatro veces al día.

Población pediátrica

No utilizar este medicamento en niños menores de 12 años debido a que no se ha establecido su eficacia y seguridad en esta población.

Pacientes con enfermedad renal o hepática

Teniendo en cuenta la farmacocinética de Piroxicam cutáneo, no se requiere ajuste de dosis ni precauciones especiales en pacientes con daño hepático o renal.

Pacientes de edad avanzada (> 65 años)

Teniendo en cuenta la farmacocinética de Piroxicam cutáneo, no se requiere ajuste de dosis ni precauciones especiales en pacientes de edad avanzada.

Forma de administración

El producto es exclusivamente para uso cutáneo. No deberán emplearse vendajes oclusivos. El gel será friccionado suavemente hasta que no quede residuo material sobre la piel. Después de cada aplicación deben lavarse las manos a no ser que éstas sean el lugar de tratamiento.

Vía de Administración:

Tópica externa.

Reacciones Adversas:

La comunicación de efectos adversos posiblemente relacionados con el uso cutáneo de Piroxicam ha sido infrecuente.

En la tabla siguiente se listan las reacciones adversas que se observaron en pacientes tratados con Piroxicam en ensayos clínicos agrupadas siguiendo la clasificación por órganos de la convención MedDRA. Las frecuencias se han definido como: frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Irritación local ligera o moderada, eritema, erupción, descamación

		pitiriasiforme, prurito y reacciones en el lugar de aplicación.
--	--	---

Las siguientes reacciones adversas se han notificado de la experiencia post comercialización

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones Adversas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Descamación pitiriasiforme, eritema, erupción, irritación local, prurito, reacciones en el lugar de aplicación.
	Rara	Dermatitis de contacto, eccema, reacción cutánea de fotosensibilidad, decoloración de la piel ligera y transitoria y tinción de la ropa cuando el gel no ha penetrado completamente por la fricción.

Se han notificado con frecuencia muy rara reacciones adversas cutáneas graves (síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)) asociadas al uso de Piroxicam por vía. Estas reacciones no se han asociado con el uso de Piroxicam por vía tópica, pero no se puede descartar la posibilidad de que ocurra con Piroxicam cutáneo.

Interacciones: Ninguna conocida.

Condición de Venta: Sin formula facultativa

3.1.13.7. FEXOFENADINA CLORHIDRATO

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo fexofenadina clorhidrato en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada tableta recubierta contiene Fexofenadina Clorhidrato 120.00 mg

Cada tableta recubierta contiene Fexofenadina Clorhidrato 180.00 mg

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Indicaciones:

Alivio de los síntomas asociados con la rinitis alérgica.

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a la Fexofenadina, a los excipientes, embarazo, lactancia, niños menores de 12 años.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

La seguridad y efectividad en niños menores de 12 años no ha sido establecida.

No tomar con jugos de fruta

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, por lo tanto los datos disponibles sobre el uso de Fexofenadina en mujeres embarazadas son limitados.

No debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

No hay datos sobre la concentración en leche materna después de administrar Fexofenadina. Sin embargo, cuando se administró terfenadina a madres lactantes se pudo comprobar que la Fexofenadina pasaba a la leche materna. Por lo tanto, no se recomienda administrar Fexofenadina a madres en periodo de lactancia.

Fertilidad

No existen datos disponibles sobre los efectos de Fexofenadina en la fertilidad humana.

No hubo pruebas de deterioro de la fertilidad en ratones a los que se administró Fexofenadina.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinas:

Algunos pacientes pueden presentar somnolencia y dificultad para realizar tareas complejas por tanto deben evitar conducir y utilizar máquinas que requieran animo vigilante.

Dosificación y Grupo Etario:

Presentación de 120 mg y 180 mg

Adultos

La dosis recomendada de Fexofenadina clorhidrato para adultos es de 1 tableta una vez al día administrados antes de una comida.

Fexofenadina es un metabolito farmacológicamente activo de terfenadina.

Población pediátrica

Adolescentes de 12 años y mayores

La dosis recomendada de Fexofenadina clorhidrato para adolescentes de 12 años y mayores es de 1 tableta una vez al día administrado antes de una comida.

Niños menores de 12 años

Fexofenadina clorhidrato no se recomienda en niños menores de 12 años debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Poblaciones especiales

Los estudios en grupos de riesgo especiales (ancianos o pacientes con trastornos renales o hepáticos) indican que no es necesario ajustar la dosis de Fexofenadina clorhidrato en estos pacientes.

Vía de Administración:

Vía Oral

Interacciones:

La Fexofenadina no se biotransforma por vía hepática, por lo tanto no interacciona con otros medicamentos que se metabolizan a través de mecanismos hepáticos. La administración concomitante de Fexofenadina con eritromicina o ketoconazol aumenta 2-3 veces el nivel de Fexofenadina en plasma. Los cambios no están acompañados por efectos en el intervalo QT y no se han asociado con incremento en los efectos adversos comparado con el medicamento utilizado sólo.

Los estudios en animales han demostrado que el aumento en los niveles de plasma de Fexofenadina observados tras la coadministración de eritromicina o ketoconazol, parecen deberse a un aumento de la absorción gastrointestinal y también a una disminución en la excreción biliar o secreción gastrointestinal respectivamente.

No se ha observado interacción entre Fexofenadina y omeprazol. Sin embargo la administración de un antiácido que contenga geles de hidróxidos de aluminio y magnesio 15 minutos antes de la toma de Fexofenadina, provocó una reducción en la biodisponibilidad de la Fexofenadina, probablemente debido a su unión en el tracto gastrointestinal. Es aconsejable dejar pasar 2 horas entre la administración de Fexofenadina y antiácidos que contengan hidróxido de aluminio y magnesio.

Reacciones Adversas:

Se utiliza el siguiente convenio de clasificación de frecuencias: Muy frecuentes $\geq 1/10$; Frecuentes $\geq 1/100$ y $< 1/10$; Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ y $\leq 1/100$; Raras $\geq 1/10.000$ y $\leq 1/1.000$; Muy raras $< 1/10.000$ y Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se muestran en orden decreciente de gravedad.

En los ensayos clínicos en adultos se han comunicado las siguientes reacciones adversas con una incidencia similar a la observada con placebo:

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea, somnolencia, mareo

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: fatiga

Las siguientes reacciones adversas se han comunicado en adultos en la vigilancia post-autorización. La frecuencia con la que se producen no se conoce (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones de hipersensibilidad con manifestaciones como angioedema, opresión en el pecho, disnea, sofocos y anafilaxis sistémica.

Trastornos psiquiátricos

Insomnio, nerviosismo, trastornos del sueño o pesadillas/sueños excesivos (paroniria)
Trastornos cardiacos
Taquicardia, palpitaciones
Trastornos gastrointestinales
Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Erupción, urticaria, prurito

Condición de Venta:

Tabletas recubiertas x 120 mg: Venta libre

Tabletas recubiertas x 180 mg: Con formula facultativa.

3.1.13.8. ATORVASTATINA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Atorvastatina en concentraciones y formas farmacéuticas descritas a continuación:

Principio activo: Atorvastatina Cálcica Trihidrato equivalente a Atorvastatina
Concentración: 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda

Indicaciones:

La atorvastatina está indicada como coadyuvante de la dieta en el manejo de las dislipoproteinemias. Útil en pacientes con múltiples factores de riesgo para enfermedad cardíaca coronaria, las cuales pueden incluir diabetes mellitus, historia de trombosis u otra enfermedad cerebrovascular o enfermedad cardíaca coronaria asintomática, para disminuir el riesgo de infarto de miocardio no fatal y trombosis no fatal.

Atorvastatina también está indicada para la reducción del colesterol total y colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica y heterocigótica. Reduce el riesgo de infarto del miocardio no fatal, eventos cerebrales fatales y no fatales, angina, procedimientos de revascularización y necesidad de hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva en adultos con enfermedad coronaria clínicamente evidente, con niveles de colesterol controlado.

Está indicada en pacientes con enfermedad vascular periférica o enfermedad cardíaca coronaria asintomática para disminuir el riesgo de infarto al miocardio no fatal y trombosis no fatal.

Uso pediátrico para niños mayores de 6 años.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de sus componentes

Enfermedad hepática activa o elevación persistente de las transaminasas séricas (más de tres veces el límite normal superior)

Embarazo y lactancia.

Advertencias y Precauciones:

Efectos hepáticos

Se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica. Se deben realizar pruebas de función hepática a los pacientes que desarrollen cualquier síntoma o signo que sugiera lesión hepática. Los pacientes que presenten un aumento en los niveles de transaminasas se deben controlar hasta que esta anomalía(s) quede(n) resuelta(s). En caso de un aumento persistente de las transaminasas 3 veces el valor máximo de normalidad, se recomienda una reducción de la dosis o la retirada de Atorvastatina. Atorvastatina debe utilizarse con precaución en pacientes que consuman cantidades importantes de alcohol y/o con antecedentes de enfermedad hepática.

Prevención del ictus mediante una reducción intensiva de los niveles de colesterol. En un análisis post-hoc de los subtipos de ictus en pacientes sin enfermedad coronaria (EC) que habían padecido recientemente un ictus o un accidente isquémico transitorio (AIT), se observó que había una mayor incidencia de ictus hemorrágico en aquellos pacientes en tratamiento con atorvastatina 80 mg en comparación con placebo. Este incremento del riesgo se observó especialmente en pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar en el momento de la inclusión en el estudio. Para pacientes con ictus hemorrágico previo o infarto lacunar, el balance beneficio riesgo de atorvastatina 80 mg es incierto, y se habrá de considerar cuidadosamente el potencial riesgo de ictus hemorrágico antes de iniciar el tratamiento.

Efectos en el músculo esquelético. Atorvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, puede afectar en raras ocasiones al músculo esquelético y producir mialgia, miositis y miopatía que pueden progresar a rhabdomiolisis, una patología potencialmente mortal caracterizada por elevados niveles de creatina quinasa (CK) (> 10 veces el valor máximo de normalidad), mioglobinemia y mioglobinuria que puede producir insuficiencia renal. Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y elevación de la creatina quinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina.

Antes de comenzar el tratamiento. Atorvastatina se debe prescribir con precaución en aquellos pacientes con factores que pueden predisponer a la aparición de rhabdomiolisis. Antes de comenzar el tratamiento con estatinas, se deben determinar los niveles de CK en las siguientes situaciones: - Insuficiencia renal - Hipotiroidismo - Antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias - Antecedentes de toxicidad muscular por una estatina o un fibrato - Antecedentes de enfermedad hepática y/o cuando se consuman cantidades substanciales de alcohol - En ancianos (mayores de 70 años), la necesidad de estas determinaciones se debería valorar dependiendo de la existencia de otros factores predisponentes para el desarrollo de rhabdomiolisis - Situaciones en las que se puede producir un aumento en los niveles plasmáticos, como interacciones y en poblaciones especiales, incluyendo subpoblaciones genéticas.

En todas las circunstancias enumeradas anteriormente, debe valorarse el riesgo del tratamiento frente a su posible beneficio y, se recomienda la vigilancia clínica del paciente. Si inicialmente los niveles de CK se encuentran significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo de normalidad), el tratamiento no debe instaurarse.

Determinación de la creatina quinasa. Los niveles de creatina quinasa (CK) no se deben determinar después de realizar un ejercicio físico intenso o en presencia de una causa alternativa que pueda explicar un incremento de la CK, ya que esto dificulta la interpretación del resultado. Si inicialmente los valores de CK están significativamente elevados (> 5 veces el valor máximo

de normalidad), la determinación deberá repetirse de 5 a 7 días más tarde para confirmar estos resultados.

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

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

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

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

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

Tratamiento concomitante con otros medicamentos

El riesgo de rabdomiolísis aumenta cuando se administra de forma concomitante atorvastatina con ciertos medicamentos que pueden incrementar su concentración plasmática, como inhibidores potentes de la CYP3A4 o proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de la proteasa del VIH 5 de 21 incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc). El riesgo de miopatía, también puede verse incrementado, por el uso concomitante de gemfibrozilo y otros derivados del ácido fibríco, boceprevir, eritromicina, niacina, ezetimiba, telaprevir o tipranavir y ritonavir combinados.

Se deben considerar, cuando sea posible, terapias alternativas (que no interaccionen), en lugar de estos medicamentos.

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

Atorvastatina no debe administrarse conjuntamente con las formulaciones sistémicas de ácido fusídico o dentro de los 7 días de la interrupción del tratamiento con ácido fusídico. En pacientes en los que se considere esencial el uso de ácido fusídico sistémico, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiólisis (incluyendo algunos caso mortales) en pacientes que recibieron ácido fusídico y estatinas en combinación. Se debe advertir al paciente que acuda inmediatamente al médico si experimenta algún síntoma de debilidad muscular, dolor o sensibilidad.

Población pediátrica. No se ha observado ningún efecto clínicamente significativo sobre el crecimiento y la madurez sexual en un estudio de 3 años basado en la evaluación de la madurez y el desarrollo general, la evaluación de la clasificación de Tanner y la medición de la altura y el peso.

Enfermedad pulmonar intersticial. Excepcionalmente se han notificado con algunas estatinas casos de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamientos de larga. Los síntomas pueden incluir disnea, tos improductiva y malestar general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, el tratamiento con estatinas debe interrumpirse.

Diabetes Mellitus. Algunas evidencias sugieren que las estatinas aumentan la glucosa en sangre y en algunos pacientes en riesgo de desarrollo de diabetes, pueden producir niveles de hiperglucemia donde los cuidados de la diabetes son necesarios. Este riesgo, sin embargo, es compensado por la reducción del riesgo cardiovascular con estatinas, por tanto no deber ser una razón para interrumpir el tratamiento con estatinas. Los pacientes con riesgo deben ser controlados desde el punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo a las guías nacionales.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil Las mujeres en edad fértil deben utilizar las medidas anticonceptivas adecuadas durante el tratamiento.

Embarazo. Atorvastatina está contraindicado durante el embarazo. No se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. No se han realizado ensayos clínicos controlados con atorvastatina en mujeres embarazadas. Raramente se han recibido notificaciones de anomalías congénitas tras la exposición intrauterina de inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Los estudios en animales han mostrado toxicidad sobre la reproducción.

El tratamiento de la madre con atorvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato que es un precursor en la biosíntesis del colesterol. La aterosclerosis es un proceso crónico y normalmente la interrupción del tratamiento hipolipemiante durante el embarazo debe tener poco impacto sobre el riesgo a largo plazo asociado con la hipercolesterolemia primaria. Por esta razón, no se debe utilizar atorvastatina en mujeres embarazadas, que intentan quedarse embarazadas o sospechan que pudieran estarlo. El tratamiento con atorvastatina debe suspenderse durante el embarazo o hasta que se determine que la mujer no está embarazada.

Lactancia. Se desconoce si atorvastatina o sus metabolitos se excretan a través de la leche humana. En ratas, las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos eran similares a las encontradas en la leche. Debido a su potencial para causar graves reacciones adversas, las mujeres que reciban atorvastatina no deben amamantar a sus hijos. Atorvastatina está contraindicada durante la lactancia.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Atorvastatina se metaboliza por la vía del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y es sustrato de las proteínas transportadoras, como por ejemplo, el transportador hepático OATP1B1. La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la CYP3A4 o de proteínas transportadoras puede producir niveles elevados de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. El riesgo también puede estar aumentado por la administración concomitante de

atorvastatina con otros medicamentos con potencial para inducir miopatía, como derivados del ácido fibríco y ezetimiba.

Inhibidores de la CYP3A4 Los inhibidores potentes de la CYP3A4 han demostrado que producen concentraciones notablemente elevadas de atorvastatina (ver Tabla 1 y la información específica a continuación). Debe evitarse en lo posible, la administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, estiropentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol e inhibidores de la proteasa del VIH incluyendo ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc). En los casos que no pueda evitarse la administración concomitante de estos medicamentos con atorvastatina, se debe considerar el uso de dosis inicial y máxima inferiores de atorvastatina y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente.

Los inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, eritromicina, diltiazem, verapamilo y fluconazol) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Se ha observado un aumento en el riesgo de miopatía con el uso de eritromicina en combinación con estatinas. No se han realizado estudios de interacción para evaluar los efectos de amiodarona o verapamilo sobre atorvastatina. Se sabe que tanto amiodarona como verapamilo inhiben la actividad de la CYP3A4 y que su administración concomitante con atorvastatina puede llevar a una mayor exposición a atorvastatina. Por tanto, debe considerarse una dosis máxima de atorvastatina más baja y se recomienda el adecuado seguimiento clínico del paciente cuando se usa con inhibidores moderados de la CYP3A4. Se recomienda el adecuado seguimiento clínico tras el inicio o tras un ajuste de dosis del inhibidor.

Inductores de la CYP3A4 La administración conjunta de atorvastatina con inductores del citocromo P450 3A4 (por ejemplo, efavirenz, rifampicina, hierba de San Juan) puede reducir de forma variable las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Debido al mecanismo de interacción doble de la rifampicina, (inducción del citocromo P450 3A4 e inhibición del transportador OATP1B1 del hepatocito), se recomienda la administración simultánea de atorvastatina con rifampicina, ya que la administración de atorvastatina tras la administración de rifampicina se ha asociado con una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de atorvastatina.

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

Inhibidores de las proteínas transportadoras Los inhibidores de las proteínas transportadoras (por ejemplo, ciclosporina) pueden aumentar la exposición sistémica a atorvastatina. Se desconoce el efecto de la inhibición de los transportadores hepáticos sobre las concentraciones de atorvastatina en el hepatocito. Si su administración concomitante no puede evitarse, se recomienda la reducción de la dosis y el seguimiento clínico de la eficacia.

Gemfibrozilo/derivados del ácido fíbrico El uso de fibratos se ha asociado ocasionalmente con acontecimientos relacionados con el músculo, incluyendo rabiomiolísis. El riesgo de estos acontecimientos puede aumentar con la administración concomitante de derivados del ácido fíbrico y atorvastatina. Si su administración concomitante no puede evitarse, debe utilizarse la dosis más baja posible de atorvastatina para alcanzar el objetivo terapéutico y debe monitorizarse adecuadamente al paciente.

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

Colestipol Las concentraciones plasmáticas de atorvastatina y sus metabolitos activos fueron inferiores (proporción de concentración de atorvastatina: 0,74) cuando colestipol se administró junto con atorvastatina. No obstante, los efectos sobre los lípidos fueron mayores cuando se administraron conjuntamente atorvastatina y colestipol que cuando los fármacos se administraron por separado.

Ácido fusídico El riesgo de miopatía incluyendo rabiomiolísis puede aumentar tras la administración concomitante de ácido fusídico sistémico con estatinas. El mecanismo de esta interacción (tanto farmacodinámica como farmacocinética, o ambas) aún no se conoce. Se han notificado casos de rabiomiolísis (incluyendo algunos casos mortales) en los pacientes que reciben esta combinación. Si el tratamiento con ácido fusídico sistémico es

necesario, el uso de atorvastatina se debe suspender durante toda la duración del tratamiento con ácido fusídico.

Colchicina Aunque no se han realizado estudios de interacciones con atorvastatina y colchicina, se han notificado casos de miopatía con atorvastatina cuando se administró de forma conjunta con colchicina, por lo que debe procederse con suma cautela cuando se prescriba atorvastatina con colchicina.

Efecto de atorvastatina sobre medicamentos concomitantes

Digoxina. Cuando se administraron conjuntamente dosis múltiples de digoxina y 10 mg de atorvastatina, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de digoxina aumentaron ligeramente. Los pacientes tratados con digoxina deben ser monitorizados de forma adecuada.

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

Warfarina. En un ensayo clínico en pacientes que recibían tratamiento crónico con warfarina, la administración concomitante de 80 mg al día de atorvastatina con warfarina produjo una pequeña reducción de aproximadamente 1,7 segundos en el tiempo de protrombina durante los primeros 4 días de tratamiento, que volvió a la normalidad en 15 días de tratamiento con atorvastatina. Aunque solo se han notificado muy raros casos de interacciones clínicamente significativas con anticoagulantes, debe determinarse el tiempo de protrombina antes de iniciar el tratamiento con atorvastatina en pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos y con una frecuencia suficiente al inicio del tratamiento para asegurar que no se produce una alteración significativa del tiempo de protrombina. Una vez que se haya determinado el tiempo de protrombina, podrán monitorizarse los tiempos de protrombina a los intervalos normalmente recomendados para los pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia la dosis o se interrumpe el tratamiento con atorvastatina, debe repetirse el mismo procedimiento. El tratamiento con atorvastatina no se ha asociado con hemorragias o cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no reciben anticoagulantes.

Reacciones Adversas

En base a los datos de los estudios clínicos y de la amplia experiencia post-comercialización, se presenta a continuación el perfil de reacciones adversas de atorvastatina.

Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: frecuente ($=1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($=1/1.000$, $<1/100$); rara ($=1/10.000$, $<1/1.000$); muy rara ($=1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones:

Frecuente: nasofaringitis.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raro: trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuente: reacciones alérgicas.

Muy raro: anafilaxia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuente: hiperglucemia.

Poco frecuente: hipoglucemia, ganancia de peso, anorexia.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuente: pesadillas, insomnio.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: cefalea.

Poco frecuente: mareos, parestesia, hipoestesia, disgeusia, amnesia.

Raro: neuropatía periférica.

Trastornos oculares

Poco frecuente: visión borrosa.

Rara: alteración visual.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuente: acúfenos.

Muy raros: pérdida de audición

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuente: dolor faringolaríngeo, epistaxis.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea.

Poco frecuentes: vómitos, dolor abdominal superior e inferior, eructos, pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuente: hepatitis.

Raras: colestasis.

Muy raras: insuficiencia hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: erupción, picor

Poco frecuente: urticaria, erupción cutánea, prurito, alopecia.

Rara: edema angioneurótico, dermatitis bullosa incluyendo eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, espasmos musculares, hinchazón en las articulaciones, dolor de espalda.

Poco frecuente: dolor de cuello, fatiga muscular.

Raras: miopatía, miositis, rabdomiólisis, tendinopatía a veces complicada con ruptura.

Frecuencia no conocida: miopatía necrotizante inmunomediada.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raros: ginecomastia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: malestar, astenia, dolor torácico, edema periférico, fatiga, pirexia.

Exploraciones complementarias

Frecuente: test de función hepática anormal, niveles elevados de creatina quinasa en sangre.

Poco frecuente: test de glóbulos blancos en orina positivo.

Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se han notificado elevaciones en los niveles de las transaminasas séricas en los pacientes que recibían atorvastatina. Estos cambios fueron normalmente leves, transitorios y no requirieron interrupción del tratamiento. En un 0,8% de los pacientes que recibían atorvastatina se produjeron elevaciones clínicamente importantes (>3 veces por encima del valor máximo de normalidad) de las

transaminasas séricas. Estas elevaciones estuvieron relacionadas con la dosis y fueron reversibles en todos los pacientes.

En ensayos clínicos, al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, un 2,5% de los pacientes tratados con atorvastatina presentaron niveles elevados de creatina quinasa en suero 3 veces superiores al máximo de normalidad. En un 0,4% de los pacientes tratados con atorvastatina se observaron incrementos en valores 10 veces superiores al límite máximo de normalidad.

Población pediátrica

La base de datos de seguridad clínica incluye datos de seguridad de 249 pacientes pediátricos que recibieron atorvastatina, de los cuales 7 eran < 6 años, 14 estaban en el intervalo entre 6 a 9 años y 228 pacientes estaban en el intervalo de 10 a 17 años.

Trastornos en el sistema nervioso

Frecuente: Cefalea

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: Dolor abdominal

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Alanina aminotransferasa elevada, creatinfosfoquinasa elevada en sangre

En base a los datos disponibles, se espera que la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en niños sea igual a la de los adultos. Actualmente, la experiencia sobre la seguridad a largo plazo en la población pediátrica es limitada.

Efectos de clase:

- Disfunción sexual
- Depresión
- Casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamientos a largo plazo.
- Diabetes Mellitus: La frecuencia dependerá de la presencia o ausencia de factores de riesgo (glucosa sanguínea en ayunas =5,6 mmol/l, IMC >30 Kg/m², aumento de triglicéridos, historial de hipertensión).

Posología, grupo etario

La dosis inicial habitual es de 10 mg una vez al día. El ajuste de la dosis se debe hacer a intervalos de 4 o más semanas. La dosis máxima es de 80 mg una vez al día.

Hipercolesterolemia primaria e hiperlipidemia combinada (mixta) La mayoría de los pacientes se controlan con Atorvastatina 10 mg administrado una vez al día. La respuesta terapéutica se observa al cabo de 2 semanas y habitualmente se alcanza la máxima respuesta terapéutica a las 4 semanas. La respuesta se mantiene durante el tratamiento crónico.

Hipercolesterolemia familiar heterocigótica Los pacientes deben iniciar el tratamiento con 10 mg de Atorvastatina al día. Las dosis deben individualizarse y ajustarse cada 4 semanas hasta los 40 mg al día. Posteriormente, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 80 mg al día o se puede combinar 40 mg de atorvastatina una vez al día con un secuestrante de ácidos biliares.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica Sólo se dispone de datos limitados.

La dosis de atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica es de 10 a 80 mg al día. Atorvastatina debe utilizarse en terapia combinada con otros tratamientos hipolipemiantes (por ejemplo, aféresis de las LDL) en estos pacientes o si no se dispone de estos tratamientos.

Prevención de la enfermedad cardiovascular En los estudios en prevención primaria la dosis fue 10 mg/día. Pueden ser necesarias dosis mayores a fin de alcanzar los niveles de colesterol LDL de acuerdo con las guías actuales.
Insuficiencia renal No es necesario un ajuste de la dosis.

Insuficiencia hepática Atorvastatina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. Atorvastatina está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa.

Edad avanzada La eficacia y seguridad en pacientes mayores de 70 años, utilizando las dosis recomendadas, son similares a las observadas en la población general.

Población pediátrica

Hipercolesterolemia: El uso en pediatría solo se debe realizar por médicos con experiencia en el tratamiento de la hiperlipidemia pediátrica y los

pacientes deben ser re-evaluados de forma periódica para verificar su progreso.

La dosis inicial recomendada de atorvastatina, en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica a partir de los 10 años, es de 10 mg al día. La dosis se puede aumentar hasta 80 mg al día, de acuerdo con la respuesta y la tolerabilidad. Las dosis se deben individualizar de acuerdo con el objetivo recomendado del tratamiento. Los ajustes de dosis se deben realizar a intervalos de 4 o más semanas. El ajuste de la dosis hasta 80 mg al día está respaldado por los datos de estudios en adultos y por los datos clínicos limitados de estudios en niños con hipercolesterolemia familiar heterocigótica.

La dosis inicial recomendada de Atorvastatina, en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica mayores de 6 años pero menores de 10 años, es de 5 a 10 mg al día.

Vía de administración: Vía Oral

Condición de Venta: con fórmula médica

Norma Farmacológica: 8.2.4.0.N10

3.1.13.9. OXACILINA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Oxacilina en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración: Cada vial contiene Oxacilina Sódica equivalente a Oxacilina base 1 gramo

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstruir a solución inyectable

Indicaciones:

Infecciones producidas por gérmenes sensibles a la Oxacilina

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las penicilinas y/o cefalosporinas.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

- Debe usarse con precaución en pacientes con Insuficiencia renal
- Usarse con precaución en pacientes con antecedente de hipersensibilidad a las cefalosporinas

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos

Administración Intramuscular

- Enfermedad infecciosa estafilocócica, debido a estafilococos productores de penicilinas
- 1) 250 a 500 mg IM cada 4 a 6 horas para infecciones leves a moderadas
1 gr IM cada 4 a 6 horas para infecciones graves.

La duración de la terapia debe basarse en el tipo y la gravedad de la infección, así como en la respuesta clínica y bacteriológica. La terapia debe continuarse durante al menos 14 días en casos de infecciones estafilocócicas graves. En general, continúe la terapia durante al menos 48 horas después de que el paciente se vuelva afebril, asintomático y los cultivos sean negativos.

Administración Intravenosa

- Bacteriemia a *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina y *Staphylococcus aureus* coagulasa negativo

- 1) 2 gramos por IV cada 4 horas.

- Meningitis bacteriana por *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina

- 1) Dosificación de la guía

- a) 9 a 12 gramos / día IV, dividida cada 4 horas.

- Infección de la piel Y / O tejido subcutáneo

- 1) 1 a 2 g IV cada 4 horas

- Endocarditis infecciosa, cepas de *Staphylococcus* susceptibles a Oxacilina

- 1) válvula natural

- a) 12 g / día IV divididas en 4 a 6 dosis durante 6 semanas

- 2) Válvula protésica

a) 12 g / día IV divididos en 6 dosis durante al menos 6 semanas asociado a rifampicina 900 mg / día, divididos en 3 dosis durante al menos 6 semanas y gentamicina 3 mg / kg / día IV, dividido en 2 a 3 dosis durante las primeras 2 semanas de terapia

- Enfermedad infecciosa estafilocócica, debido a estafilococos productores de penicilinas

1) 250 a 500 mg IV cada 4 a 6 horas para infecciones leves a moderadas

2) 1 gramo IV cada 4 a 6 horas para infecciones graves.

La duración de la terapia debe basarse en el tipo y la gravedad de la infección, así como en la respuesta clínica y bacteriológica. La terapia debe continuarse durante al menos 14 días en casos de infecciones estafilocócicas graves. En general, continúe la terapia durante al menos 48 horas después de que el paciente se vuelva afebril, asintomático y los cultivos sean negativos

- Endocarditis infecciosa

a) Aunque el fabricante recomienda un máximo de 8 gramos de Oxacilina por día IV, se han utilizado dosis de hasta 18 gramos / día para tratar infecciones graves.

Preparación para administración Intramuscular

a) Agregue 1.4 mililitros al vial de 250 miligramos, 2.7 mililitros al vial de 500 miligramos, 5.7 mililitros al vial de 1 gramo, 11.5 mililitros al vial de 2 gramos y 23 mililitros al vial de 4 gramos. La solución contendrá 250 miligramos / 1.5 mililitros. La solución reconstituida es estable durante 3 días a temperatura ambiente o 1 semana bajo refrigeración.

Preparación para administración Intravenosa

a) Agregue 5 mililitros a los viales de 250 miligramos y 500 miligramos, 10 mililitros al vial de 1 gramo, 20 mililitros al vial de 2 gramos y 40 mililitros al vial de 4 gramos. El contenido completo del vial debe administrarse lentamente durante 10 minutos.

b) Después de la reconstitución del polvo para inyección con agua estéril para inyección o cloruro de sodio, la solución puede diluirse aún más con fluidos intravenosos adecuados.

- Dosis en insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Oxacilina en pacientes con insuficiencia renal

- Ajuste de la dosis durante la diálisis

1) No se necesitan ajustes de dosis específicos de Oxacilina durante la diálisis

2) La insuficiencia renal no es una contraindicación para el uso de altas dosis de Oxacilina. Tres pacientes con septicemia por estafilococos y falla renal concomitante, recibieron con éxito dosis inusualmente altas de Oxacilina (hasta 25 gramos diarios con una dosis total máxima de 918 gramos)

3) La diálisis peritoneal no alteró los requerimientos de dosificación en 3 pacientes. La vida media de la Oxacilina en presencia de uremia fue solo ligeramente prolongada a 1.1 a 1.5 horas. Los requisitos de dosificación fueron equivalentes a los utilizados en pacientes con función renal normal

Dosis pediátrica

Administración Intramuscular

- Enfermedad infecciosa estafilocócica, debido a estafilococos productores de penicilinas

1) Peso <40 kilogramos:

- a. 50 mg / kg / día IM en dosis iguales cada 6 horas para infecciones leves a moderadas
- b. 100 mg / kg / día IM en dosis igualmente divididas cada 4 a 6 horas para infecciones graves.

2) En prematuros y recién nacidos:

- a. 25 mg / kg / día IV.

La duración de la terapia debe basarse en el tipo y la gravedad de la infección, así como en la respuesta clínica y bacteriológica. La terapia debe continuarse durante al menos 14 días en casos de infecciones estafilocócicas graves. En general, continúe la terapia durante al menos 48 horas después de que el paciente se vuelva afebril, asintomático y los cultivos sean negativos.

Administración Intravenosa

- Meningitis bacteriana, *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina

1) Pacientes pediátricos de 7 a 7 días:

- a. 75 mg / kg / día IV dividida cada 8 12 horas.

2) Pacientes de 8 a 28 días:

- a. 150 a 200 mg / kg / día IV divididos cada 6 a 8 horas.

- 3) **Pacientes mayores de 28 días:**
a. **200 mg / kg / día IV dividida cada 6 horas.**

- **Infección de la piel y/o tejido celular subcutáneo**

- 1) **150 mg / kg / día IV dividida en 4 dosis**

- **Endocarditis infecciosa, cepas de Staphylococcus susceptibles a Oxacilina**

- 1) **válvula natural**

a) **200 mg / kg / día IV divididos en 4 a 6 dosis durante 4 a 6 semanas con o sin gentamicina 3 a 6 mg / kg / día IV divididos, administrada en 3 dosis durante los primeros 3 a 5 días de terapia**

b) **Dosis máxima de Oxacilina: 12 g / día**

- 2) **Válvula protésica**

a) **200 mg / kg / día IV divididos en 4 a 6 dosis igualmente durante al menos 6 semanas asociado a rifampina 20 mg / kg / día IV o VO divididos en 3 dosis durante al menos 6 semanas más gentamicina 3 a 6 mg / kg / día IV divididos en 3 dosis durante las primeras 2 semanas de tratamiento**

b) **Dosis máxima de Oxacilina: 12 g / día**

c) **Dosis máxima de rifampicina: 900 mg / día**

- **Enfermedad infecciosa estafilocócica, debido a estafilococos productores de penicilinas**

- 1) **Peso <40 kilogramos:**

a. **50 mg / kg / día IV en dosis iguales cada 6 horas para infecciones leves a moderadas**

b. **100 mg / kg / día IV en dosis igualmente divididas cada 4 a 6 horas para infecciones graves.**

- 2) **En bebés prematuros y recién nacidos:**

a. **25 mg / kg / día IV.**

La duración de la terapia debe basarse en el tipo y la gravedad de la infección, así como en la respuesta clínica y bacteriológica. La terapia debe continuarse durante al menos 14 días en casos de infecciones estafilocócicas graves. En general, continúe la terapia durante al menos 48 horas después de que el paciente se vuelva afebril, asintomático y los cultivos sean negativos.

- **Neumonía adquirida en la comunidad**

- a) **Pacientes pediátricos mayores de 3 meses de edad:**

a. **150 a 200 mg / kg / día IV dividida cada 6 a 8 horas.**

b) Para los pacientes hospitalizados:

- a. Se puede considerar el tratamiento oral con un agente apropiado basado en la susceptibilidad después de un mínimo de 2 días de tratamiento IV si la bacteriemia no está presente o si no se ha identificado una infección secundaria en un paciente bacteriémico.

Las duraciones totales del tratamiento de 10 días se han utilizado en estudios clínicos. Sin embargo, los cursos más cortos pueden ser apropiados para el tratamiento ambulatorio de infecciones leves y es posible que se requiera un tratamiento más prolongado para infecciones más resistentes o complicadas.

- Endocarditis infecciosa

Dosis máxima

a) La dosis intravenosa máxima recomendada para Oxacilina en pacientes pediátricos (17 años o menos) es de 400 miligramos / kilogramo / día.

Tasa de administración intravenosa

a) La dilución mínima de Oxacilina en pacientes pediátricos (de 17 años o menos) es de 100 mg / ml, administrados a una velocidad mínima de 100 mg / min por infusión intravenosa lenta (3 a 5 minutos) o infusión intermitente.

- Dosis en insuficiencia renal

1) No es necesario ajustar la dosis de Oxacilina en pacientes con insuficiencia renal.

- Ajuste de la dosis durante la diálisis

1) No se necesitan ajustes de dosis específicos de Oxacilina durante la diálisis

Vía de Administración

Intramuscular o Intravenosa

Interacciones

Interacciones Mayores

- **Penicilinas/Tetraciclinas:** El uso concomitante con Oxacilina puede dar como resultado la disminución en la efectividad antibacteriana.
- **Vacuna contra el Cólera:** puede dar como resultado una respuesta inmunitaria reducida a la vacuna contra el cólera.
- **Bupropion:** El uso simultáneo, puede ocasionar una disminución en el umbral convulsivo.

- **Warfarina:** Puede dar como resultado la disminución en el INR, PT y efectividad del anticoagulante.
- **Aminoglucósidos:** Puede provocar pérdida de la eficacia del aminoglucósido.
- **Anticonceptivos:** medroxyprogesterona, levonorgestrel, etc. Disminución del efecto anticonceptivo.

Interacciones Moderadas

- **Alimentos:** el consumo simultáneo de alimentos y Oxacilina, puede provocar disminución en las concentraciones de Oxacilina.

Interacciones

Efectos cardiovasculares

Miocardopatía dilatada

- a) Se informó que el tratamiento con Oxacilina a largo plazo (500 mg por vía oral cuatro veces al día durante aproximadamente 5 años) dio como resultado una miocardopatía congestiva en un varón de 65 años. La retirada del medicamento dio como resultado la reversión de los síntomas cardíacos. Se sugiere que los efectos cardiotóxicos de la Oxacilina están relacionados con la dosis. Sin embargo, una relación definida causa-efecto no se estableció en este informe.

b)

Efectos Dermatológicos

- a) Se observó necrosis aguda del tejido después de la extravasación de Oxacilina en una mujer de 79 años. El paciente recibió inicialmente Oxacilina intravenosa 1 gramo (g) administrado durante 30 minutos mediante un bloqueo antecubital de heparina con una bomba de infusión, a una concentración de 50 miligramos / mililitro. Poco antes de completarse una segunda dosis de 1 g de Oxacilina, se produjo extravasación del fármaco en los tejidos subcutáneos antecubitales, acompañada de dolor y eritema en el sitio de bloqueo de la heparina. Se retiró el bloqueo de heparina y se elevó el brazo. Los signos de necrosis tisular se desarrollaron aproximadamente 30 minutos después, con empeoramiento del eritema que se extendía hasta el antebrazo medio, acompañado de descamación de la piel y necrosis central con drenaje de líquido sero sanguinolento oscuro. El tratamiento inicial con compresas frías y crema de hidrocortisona tópica al 1% fue ineficaz para detener la reacción del tejido; se aplicaron apósitos tópicos de sulfadiazina de plata, lo que dio como resultado la estabilización y posterior curación de la lesión necrótica.

b) Se produjo erupción moderada en el 10% de los 99 pacientes de atención domiciliar que recibieron Oxacilina durante cinco años.

Efectos endocrinos / metabólicos

Hipocalemia

a) Se describió hipocalemia severa (1,7 mEq / l) en una mujer de 60 años después de la terapia con Oxacilina (200 mg / kg / día por vía intravenosa) durante 10 días para el tratamiento de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*. La cefazolina se sustituyó por Oxacilina y se inició cloruro de potasio intravenoso (200 mEq / día), lo que dio como resultado la normalización de los niveles séricos de potasio (4,1 mEq / l) en 3 días. Se recomienda controlar los niveles séricos de potasio en pacientes que reciben penicilinas resistentes a la penicilinasas en dosis altas y / o períodos prolongados de tiempo. Este paciente no recibió otros medicamentos conocidos por inducir hipocalemia, y no tenía condiciones médicas capaces de promover la pérdida de potasio (es decir, vómitos, diarrea).

Efectos gastrointestinales

Colitis por *Clostridium difficile*

a) Se ha informado colitis pseudomembranosa en pacientes que reciben tratamiento con Oxacilina.

La colitis pseudomembranosa ocurrió en un varón blanco de 63 años después de administrar 500 mg de Oxacilina por vía oral tres veces al día durante 7 días. Dos días después de completar la terapia antibiótica, desarrolló dolor abdominal generalizado y de 15 a 20 evacuaciones intestinales sueltas por día. La proctosigmoidoscopia mostró una mucosa friable e hiperémica con placas blancas intermedias. El examen de materia fecal fue negativo para leucocitos, huevos o parásitos, pero en el coprocultivo creció *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y una especie de *Clostridium*. El enema de bario mostró diverticulosis del colon sigmoide sin ulceraciones ni placas. La vancomicina 500 mg por vía oral cuatro veces al día se administró durante una semana y los síntomas desaparecieron. Dos semanas después, los síntomas volvieron y la proctosigmoidoscopia reveló una mucosa levemente hiperémica y friable con placas blancas elevadas. En los coprocultivos anaeróbicos crecieron *Clostridium difficile*, y los extractos de heces fueron tóxicos para ratones y fibroblastos humanos. El paciente respondió favorablemente a una dieta libre de lactosa y baja en residuos,

colestiramina 4 g por vía oral cuatro veces al día durante 7 días y vancomicina 500 mg por vía oral cuatro veces al día durante 14 días.

Diarrea

a) La administración oral de Oxacilina puede estar asociada con el desarrollo de toxicidad gastrointestinal, incluida la diarrea. Muy raramente esto requerirá la interrupción de la terapia.

Náusea

a) La administración oral de Oxacilina puede estar asociada con el desarrollo de toxicidad gastrointestinal, incluidas las náuseas. Muy raramente esto requerirá la interrupción de la terapia.

Efectos hematológicos

Agranulocitosis

a) Se ha notificado un caso aislado de agranulocitosis en un paciente que recibe 1 g de Oxacilina por día por vía intravenosa. La granulocitopenia fue reversible.

b) Se informó agranulocitosis en un hombre que recibía 12 g de Oxacilina por día por vía intravenosa. El día 17 de tratamiento, se notaron cefalea, dolor faríngeo y fiebre, y para el día 21 se habían desarrollado prurito, náuseas y diarrea. El recuento de glóbulos blancos en este punto fue 1300 / mm³ sin células de la serie granulocítica. La Oxacilina se suspendió y el perfil hematológico mejoró. La aspiración de médula ósea mostró la detención de la maduración de la serie granulocítica sin otra anomalía.

Neutropenia

a) Cuatro pacientes desarrollaron neutropenia después de 20 a 30 días de tratamiento farmacológico con Oxacilina de 200 a 400 mg / kg / día. Se observaron recuentos de leucocitos de 2000 a 6000 / mm³ con neutrófilos de cero a 8%, y esto usualmente estaba asociado con los niveles normales de plaquetas, reticulocitos y hemoglobina. La interrupción del fármaco dio como resultado la resolución de la neutropenia en 2 a 4 días.

b) Se produjo neutropenia severa en una mujer que recibió Oxacilina por vía intravenosa. Al ingreso, el recuento de leucocitos fue de 9100 / mm³ con un 71% de neutrófilos. El paciente informó un historial de síncope después de la inyección de penicilina, pero las pruebas cutáneas con peniciloil-polilisina, penicilina G y ácido peniciloico fueron negativas. La terapia se inició con 2 g

por vía intravenosa cada 4 horas, y en el séptimo día la dosis se aumentó a 2 g cada 3 horas. En el vigésimo día de terapia, se notaron leucopenia y eosinofilia. El vigésimo segundo día, el recuento de leucocitos fue de 2.500 / mm³ con un 8% de neutrófilos y un 18% de eosinófilos, y apareció fiebre. En este punto, se interrumpió la administración de Oxacilina y el paciente rápidamente dejó de presentar fiebre y el recuento de sangre periférica volvió a la normalidad.

c) Se informó granulocitopenia en 2 sujetos que recibieron Oxacilina de 8 a 12 g / día por vía intravenosa. Se observó granulocitopenia y fiebre en cada individuo el día veinticuatro de la terapia, y se observó eosinofilia en uno. El hematocrito también se redujo por debajo del valor de referencia en cada persona. La sepsis recidivante se excluyó como causa de granulocitopenia. Veinticuatro horas después del cese de la Oxacilina, los recuentos de granulocitos aumentaron rápidamente hacia la normalidad y la eosinofilia desapareció. Las leuco aglutininas no pudieron demostrarse en ninguno de los pacientes.

Resumen

a) Se informó neutropenia y granulocitopenia durante el tratamiento con Oxacilina por vía intravenosa. Estas discrasias sanguíneas generalmente se presentan dentro de las 3 a 4 semanas y son reversibles tras la interrupción del medicamento.

Efectos hepáticos

Hepatotoxicidad

1) Hepatotoxicidad inducida por Oxacilina ha sido documentada en la literatura médica; sin embargo, esta reacción parece ser rara. La hepatotoxicidad inducida por la Oxacilina se ha clasificado como una reacción de hipersensibilidad y una hepatotoxicidad directa. Las anomalías de laboratorio pueden incluir una ligera elevación de alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina y eosinofilia. El paciente generalmente es asintomático sin hepatomegalia y esta reacción es reversible. Se puede observar un aumento en las transaminasas séricas tan pronto como hasta cinco días después del inicio de la terapia con Oxacilina. Se ha observado una mayor incidencia de hepatotoxicidad y erupción en los niños.

b) Se informó hepatitis aguda con erupción cutánea en un niño de 9 meses después de 19 días de tratamiento con Oxacilina intravenosa para la artritis séptica de la cadera derecha debido a *Staphylococcus aureus* sensible a

Oxacilina. El paciente había recibido Oxacilina intravenosa durante 2 semanas en un hospital local seguido de 5 días de Oxacilina intravenosa (200 mg / kg / día) en un segundo hospital. En el segundo ingreso hospitalario, no se observó hepatomegalia, y el paciente tuvo una alanina aminotransferasa (ALT) levemente elevada de 101 unidades / L (rango normal, 4 a 44 unidades / L) y aspartato aminotransferasa (AST) de 179 unidades / L (rango normal, 8 a 38 unidades / L).

En el sexto día de ingreso, el paciente mostró signos de actividad disminuida y fiebre leve, y desarrolló erupciones maculares dispersas en las extremidades y el tronco. Los valores de laboratorio mostraron una alteración de la función hepática con ALT de 1568 unidades / L y AST de 1089 unidades / L. El conteo de sangre periférica mostró un recuento de leucocitos de 11.200 / mm³ con un 35% de neutrófilos, un 50% de linfocitos y un 0% de eosinófilos. Su tiempo de protrombina, bilirrubina y nivel de amoníaco se encontraban dentro de los límites normales. La única medicación recetada por el paciente fue Oxacilina. Las evaluaciones de posibles hepatitis virales arrojaron resultados negativos. En la ecografía abdominal se observó un hígado levemente agrandado con un leve aumento de la ecogenicidad. La Oxacilina se suspendió y la teicoplanina se inició el séptimo día de ingreso debido a la sospecha de hepatitis relacionada con la Oxacilina. En el noveno día de admisión, ALT era 1057 unidades / L y AST era 332 unidades / L. La función hepática del paciente se normalizó el día 12 después de la interrupción de la Oxacilina intravenosa.

El paciente se recuperó completamente en las siguientes 3 semanas sin complicaciones. Los autores recomiendan monitorear periódicamente las enzimas hepáticas y los recuentos de células sanguíneas durante el tratamiento prolongado con dosis altas de Oxacilina en niños debido a la mayor incidencia de hepatotoxicidad y erupción cutánea en niños.

c) Se informó hepatitis aguda en una niña de 6 años después de 14 días de tratamiento con Oxacilina intravenosa por osteomielitis debido a *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina. La paciente desarrolló fiebre, escalofríos, dolor abdominal y vómitos. Su abdomen estaba agrandado y sensible, y el hígado a la palpación estaba a 2 centímetros por debajo del margen costal derecho. Las transaminasas hepáticas séricas estaban significativamente elevadas (alanina aminotransferasa 2257 unidades / l; aspartato aminotransferasa 2247 unidades / l, pero la fosfatasa alcalina, bilirrubina y albúmina estaban dentro de los límites normales. El tiempo de

protrombina se prolongó a 17.8 segundos, con una ración de normalización internacional de 2.3 (normal de 0,8 a 1,2). Se interrumpió la administración de Oxacilina y se sustituyó por cefazolina. La paciente estaba afebril en 48 horas y las enzimas hepáticas séricas volvieron a la normalidad después de 18 días.

d) La hepatotoxicidad parece ser más común con Oxacilina que otras isoxazolil penicilinas. Esto puede atribuirse a la mayor medida en que Oxacilina se elimina a través del hígado y el tracto biliar. La ictericia colestásica debida a derivados de Oxacilina, incluyendo cloxacilina y flucloxacilina, ha sido reportada por varios autores.

e) La Oxacilina puede causar una elevación en las pruebas de la función hepática, incluida la fosfatasa alcalina, la aspartato aminotransferasa y la alanina aminotransferasa en asociación con la hepatotoxicidad.

Los pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana parecen estar en mayor riesgo de hepatitis inducida por Oxacilina, posiblemente debido a la deficiencia de glutatión.

f) Una revisión retrospectiva informó la aparición de hepatitis en 8 de 54 pacientes que recibieron Oxacilina intravenosa (IV). Las dosis IV diarias de Oxacilina fueron superiores a 6 gramos, y la ingesta total acumulada antes del inicio de la hepatitis varió de 16 a 300 gramos. El tiempo hasta la aparición de los signos o síntomas fue de 2 a 21 días. Cuatro pacientes desarrollaron fiebre que se atribuyó a la Oxacilina, y se resolvió de 1 a 7 días después de la retirada del medicamento. SGOT y SGPT fueron dos veces normales o mayores en todos los pacientes, y la fosfatasa alcalina fue dos veces normal en 3. Los niveles de bilirrubina se mantuvieron normales. Se observó eosinofilia en 2 pacientes y se produjo una erupción pruriginosa en 1 paciente. Tres de los pacientes tenían alergia previa a la penicilina. La resolución de la función hepática anormal se produjo en 5 pacientes dentro de 1 a 7 días después de la interrupción de Oxacilina.

Efectos inmunológicos

Angeítis por hipersensibilidad

a) Vasculitis leucocitoclástica e insuficiencia renal desarrolladas en un hombre de 67 años de edad con Oxacilina. Ocho días después del inicio de Oxacilina, desarrolló una elevación de creatinina, edema, petequias difusas y lesiones purpúricas simétricas y palpables de las extremidades

inferiores. Los síntomas adicionales que se desarrollaron fueron ampollas necróticas, náuseas, vómitos, diarrea, dolor peri umbilical, sangrado rectal y letargo. Las pruebas de laboratorio anormales incluyeron aumento del recuento de glóbulos blancos, eosinofilia, tiempo de sangrado prolongado, nitrógeno ureico en sangre elevado (50 miligramos / decilitro (mg / dL)) y creatinina (4.5 mg / dL) y velocidad de sedimentación eritrocítica ligeramente elevada. La biopsia con sacabocados fue consistente con la vasculitis leucocitoclástica. Tomaba multivitaminas y no otros medicamentos.

Reacción de hipersensibilidad

a) La Oxacilina puede provocar una reacción de hipersensibilidad, especialmente en pacientes con alergia a la penicilina o asma. Las reacciones inmediatas generalmente ocurren dentro de los 20 minutos de la administración y varían en severidad de urticaria y prurito a edema angioneurótico, laringoespasma, broncoespasmo, hipotensión, colapso vascular y muerte. Estas reacciones anafilácticas inmediatas son muy raras y generalmente ocurren después de la terapia parenteral, pero se han producido después de la terapia oral. Puede ocurrir una reacción acelerada entre los 20 minutos y las 48 horas después de la administración y puede incluir urticaria, prurito y fiebre.

Aunque ocasionalmente se produce edema laríngeo, laringoespasma e hipotensión, la mortalidad es poco frecuente. Las reacciones alérgicas tardías generalmente ocurren después de las 48 horas, y algunas veces tan tarde como de 2 a 4 semanas después del inicio de la terapia.

Efectos neurológicos

a) Un paciente de 37 años de edad fue tratado con 12 g / día por vía intravenosa de Oxacilina durante 8 semanas; la dosis se aumentó luego a 16 g / día por vía intravenosa durante 2 días en el tratamiento de la endocarditis bacteriana aguda. Dos días después del aumento de la dosis, el paciente desarrolló 2 convulsiones de gran mal con clonus bilateral residual del tobillo.

En ese momento, se observó que el sodio sérico del paciente era 133 mEq / l con pruebas de función renal elevada de un nitrógeno ureico en sangre de 56 mg / dL y una creatinina sérica de 3,9 mg / dL. El examen de líquido cefalorraquídeo, el escáner cerebral y las radiografías de cráneo fueron normales, aunque el electroencefalograma mostró ondas lentas difusas. Se observó que los niveles sanguíneos de Oxacilina eran de 270 mcg / ml justo

antes de la segunda convulsión y de 340 mcg / ml 1 hora después de la administración de la dosis mayor. Los niveles de Oxacilina en el líquido cefalorraquídeo fueron de 70 mcg / ml. La interrupción del fármaco y el tratamiento con anticonvulsivantes provocaron la no recurrencia de las convulsiones incluso después de la interrupción de la fenitoína y el fenobarbital. Cuarenta y ocho horas después, se observó que el nivel de Oxacilina en la sangre era de 6 mcg / ml y el paciente permanecía libre de ataques. Los pacientes que tienen una función renal alterada y reciben grandes dosis de Oxacilina deben controlar sus niveles en sangre.

Efectos renales

Nefritis intersticial

a) La nefritis intersticial aguda se asocia con poca frecuencia con la terapia con Oxacilina; sin embargo, se han informado casos aislados.

b) Incidencia: rara

c) Una mujer de 67 años de edad fue tratada con Oxacilina oral en una dosis de 2 g / día durante 24 días de forma profiláctica después de una cirugía ocular de retinopexia. Posteriormente, el nitrógeno ureico en sangre del paciente aumentó a 60 mg / dL y la creatinina sérica aumentó a 6.8 mg / dL. El análisis de orina demostró más de 2 millones de albuminuria con muchos glóbulos rojos, glóbulos blancos y células tubulares renales. También se observó que el paciente tenía una eosinofilia de 800 a 1600 / mm³. La biopsia renal demostró difusión intersticial edematosa, infiltrada con células mononucleares. También se observaron células mononucleares en los túbulos renales formando granulomas intratubulares. Posteriormente, el paciente fue dializado peritonealmente y el fármaco se suspendió con la resolución de la insuficiencia renal.

d) Se describió nefritis intersticial aguda en un hombre de 80 años que recibió Oxacilina 9 g / día por vía intravenosa para Staphylococcus aureus resistente a la penicilina aislada en hemocultivo y urocultivo. El paciente ingresó con una dermatosis exfoliativa de origen desconocido, y al ingreso fue afebril con recuento de glóbulos blancos de 13.200 con bandas 1% y linfocitos 7%. El nitrógeno ureico en sangre y la creatinina sérica fueron 34 mg / dL y 1.7 mg / dL, respectivamente. El tercer día, se descubrió la infección por Staphylococcus aureus y se inició la terapia con Oxacilina. Otros medicamentos incluyeron digoxina, Levotiroxina sódica y prednisona 30 mg / día. Diez días después de comenzar la Oxacilina, el nitrógeno ureico en sangre fue de 36 mg / dl y la creatinina sérica fue de 1,7

mg / dl. Para el día 15, la dermatitis se había resuelto y la prednisona se había suspendido. El día 21 de hospitalización, la creatinina sérica fue de 2,4 mg / dl, el recuento leucocitario fue de 6.400 con el 8% de eosinófilos / ml y el análisis de orina mostró 93 eosinófilos / ml. La Oxacilina se suspendió y la terapia con prednisona se reinició. Para el día 30, la creatinina sérica era de 1,6 mg / dl, el recuento leucocitario era de 8.400 con el 2% de eosinófilos y el análisis de orina no mostraba eosinófilos. El examen de seguimiento dos meses después del alta mostró una creatinina sérica de 1.6 mg / dL.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica se encuentran incluidos en la Norma Farmacológica 4.1.1.1.N10

3.1.13.10. GLICEROFOSFATO DE SODIO PENTAHIDRATADO

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Glicerofosfato de Sodio Pentahidratado en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada 1 ml de solución inyectable contiene Glicerofosfato sódico pentahidratado, equivalente a Glicerofosfato Anhidro 216,0 mg

Forma farmacéutica:

Solución Inyectable

Indicaciones:

Glicerofosfato de Sodio pentahidratado está indicado en pacientes niños y adultos, como un complemento en nutrición intravenosa para satisfacer el requerimiento de fosfato.

Contraindicaciones:

Glicerofosfato de Sodio pentahidratado no debe ser administrado a pacientes en estado de deshidratación o con hipernatremia, hiperfosfatemia, Insuficiencia renal grave o choque

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Este medicamento debe utilizarse con precaución en pacientes con alteración de la función renal. Se contraindica su uso en pacientes con insuficiencia renal grave.

El estado del fosfato debe monitorizarse regularmente en todos los pacientes.

Antes de usar glicerofosfato de sodio pentahidratado, debe verificarse que la solución es homogénea y que el vial no está dañado.

Cuando se realizan adiciones a una solución para perfusión, la perfusión deberá ser administrada dentro de las 24 horas siguientes a su preparación para prevenir contaminación microbiana.

El contenido sobrante de los viales abiertos deberá ser desechado y no podrá guardarse para uso posterior.

Embarazo y Lactancia:

No se dispone de datos acerca del uso de glicerofosfato de sodio en embarazo. Este medicamento no debe utilizarse en gestantes, a menos que se claramente necesario.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas:

No se han reportado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Dosificación y Grupo Etario:

Este medicamento no debe administrarse sin diluir.

Adultos: la dosis debe individualizarse. La dosis diaria recomendada de fosfato con la nutrición parenteral, normalmente sería de 10-20 mmol. Esto puede lograrse, añadiendo 10-20 ml de glicerofosfato de sodio pentahidratado a la solución para infusión o a la mezcla cuya compatibilidad haya sido probada.

Niños: la dosis debe individualizarse. La dosis recomendada para niños y neonatos es de 1.0-1.5 mmol/kg peso corporal/día.

El tiempo de perfusión de la solución no debe ser inferior a 8 horas.

Vía de Administración:

Intravenosa

Interacciones:

No se han observado interacciones con otros medicamentos, aunque se ha observado una moderada disminución de fosfato sérico durante la infusión de soluciones que contienen carbohidratos.

Reacciones Adversas:

No se han comunicado reacciones adversas relacionadas con el uso de glicerofosfato.

Sobredosis

No se han reportado efectos adversos causados por una sobredosificación. La mayoría de los pacientes con requerimientos de nutrición parenteral tienen un aumento en la capacidad de admitir glicerofosfatos.

Incompatibilidades:

Las adiciones deben realizarse asépticamente.

- Pueden añadirse hasta 120 ml de glicerofosfato de sodio pentahidratado y 48 mmol de Calcio (como cloruro de calcio) a 1000 ml de soluciones de aminoácidos al 7% con glucosa al 10% y soluciones de aminoácidos al 10%
- Pueden añadirse hasta 10 ml de glicerofosfato de sodio pentahidratado y 20 mmol de calcio (como cloruro de calcio) a 1000 ml de glucosa al 5%.
- Pueden añadirse hasta 20 ml de glicerofosfato de sodio pentahidratado y 24 mmol de calcio (como cloruro de calcio) a 1000 ml de glucosa al 20%.
- Pueden añadirse hasta 60 ml de glicerofosfato de sodio pentahidratado y 24 mmol de calcio (como cloruro de calcio) a 1000 ml de glucosa al 50%.

Condición de Venta: Con formula facultativa.

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica se encuentran incluidos en la norma farmacológica 21.2.1.0.N10.

3.1.13.11. NAPROXENO SODICO 125 mg/5 mL POLVO PARA RECONSTITUIR A SUSPENSION ORAL

Radicado : 2015172698

Expediente : 58037

Interesado : Grupo de Registros Sanitarios

El grupo técnico de medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en la

correspondencia interna No. 16082275 del 03/08/2016, dado que el producto en estudio corresponde a Naproxeno sódico 125 mg/ 5 mL polvo para reconstituir a suspensión oral y el concepto hace referencia a una tableta recubierta 550 mg.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la información farmacológica para el producto de la referencia debe quedar así, aplica para productos de venta libre que tengan unidades posológicas menores o iguales a 275 mg:

Indicaciones: Analgésico, antipirético

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
Asma, Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
Reacción alérgica a ácido acetil salicílico o aines.

Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal, antecedentes de enfermedad ácido péptica.

Disfunción hepática severa. Insuficiencia cardíaca grave. Cirugía de bypass coronario.

Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min) insuficiencia hepática moderada. Uso concomitante con otros antiinflamatorios no esteroideos.

Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas.

Precauciones y advertencias:

Precauciones: puede aumentar el efecto de los anticoagulantes y aumenta el riesgo de sangrado con los antiagregantes plaquetarios. No emplear este medicamento por más de 3 días para la fiebre o por más de 7 días para el dolor, excepto por prescripción médica. Si los síntomas persisten o empeoran, consulte a su médico. Se recomienda evitar el consumo simultáneo con alcohol.

Riesgo de graves eventos cardiovasculares y gastrointestinales:

Eventos trombóticos cardiovasculares

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (aine) causan un mayor riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares graves, como el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular, que pueden ser fatales. Este riesgo puede ocurrir temprano en el tratamiento y puede aumentar con la duración del uso. Debe utilizarse la dosis efectiva más baja y el tiempo más corto posible. Se debe vigilar la aparición de síntomas que sospechen estos eventos, incluso sin antecedentes cardiovasculares. El uso de naproxeno está contraindicado en la cirugía de bypass coronario.

Evite el uso de naproxeno en pacientes con un infarto al miocardio reciente, a menos que los beneficios superen el riesgo de eventos cardiovasculares recurrentes de trombosis. Si se utiliza en pacientes con un infarto al miocardio reciente, se debe vigilar a los pacientes para detectar signos de isquemia cardíaca.

Sangrado gastrointestinal, ulceración y perforación:

Los aines causan un mayor riesgo de eventos adversos gastrointestinales graves incluyendo sangrado, ulceración y perforación de la ulceración y perforación del esófago, estómago, intestino delgado o intestino grueso, que puede ser fatal. Estos eventos pueden ocurrir en cualquier momento durante el uso y sin síntomas de advertencia. Los pacientes ancianos y los pacientes con antecedentes de úlcera péptica y / o hemorragia gastrointestinal están en mayor riesgo de sufrir eventos gastrointestinales graves. Sólo uno de cada cinco pacientes, que desarrollan un evento adverso GI grave en el tratamiento con aine, es sintomático.

No hay evidencia consistente de que el uso concurrente de aspirina mitigue el mayor riesgo de eventos trombóticos cv graves asociados con el uso de aine. El uso concomitante de aspirina y aine, como el naproxeno, aumenta el riesgo de eventos gastrointestinales graves.

Los pacientes con antecedentes de úlcera péptica y / o sangrado gastrointestinal que usaron aine tuvieron un riesgo mayor de 10 veces mayor de desarrollar sangrado gastrointestinal que los pacientes sin estos factores de riesgo. Otros factores que aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal en pacientes tratados con aine incluyen una duración más prolongada de la terapia con aine; uso concomitante de corticosteroides

orales, aspirina, anticoagulantes o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (isrs), tabaquismo, consumo de alcohol, edad avanzada y mal estado general de salud, enfermedad hepática avanzada y / o coagulopatía. Para estos pacientes, así como aquellos con sangrado GI activo, considere terapias alternativas que no sean aines. Se debe vigilar signos y síntomas de ulcera o sangrado durante el tratamiento con aines. Si se sospecha se debe suspender inmediatamente.

Los aine deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa, o enfermedad de Crohn pues podrían exacerbar dicha patología.

Efectos hepáticos:

Se han notificado elevación de enzimas hepáticas tres veces o más por encima del límite superior normal, lesiones hepáticas graves en ocasiones fatales, incluyendo hepatitis fulminantes, necrosis hepática e insuficiencia hepática. Se debe vigilar los signos y síntomas de hepatotoxicidad (p. Ej., náuseas, fatiga, letargo, diarrea, prurito, ictericia, sensibilidad en el cuadrante superior derecho y síntomas similares a la gripe). Si aparecen signos y síntomas clínicos consistentes con enfermedad del hígado, o si ocurren manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, erupción, etc.), suspenda inmediatamente la suspensión de naproxeno y realice una evaluación clínica del paciente.

Hipertensión

Los aines, incluyendo la suspensión de naproxeno, pueden conducir a un nuevo inicio de hipertensión o al empeoramiento de la hipertensión preexistente, cualquiera de los cuales puede contribuir al aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares. Los pacientes que toman inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ieca), diuréticos tiazídicos o diuréticos de asa pueden tener una respuesta alterada a estas terapias cuando toman aines. Se debe monitorear la presión arterial durante el inicio del tratamiento con aine y durante el curso de la terapia.

Insuficiencia cardiaca y edema

Se ha demostrado en pacientes con insuficiencia cardíaca, el uso de aine aumenta el riesgo de infarto de miocardio, hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte.

Además, se ha observado retención de líquidos y edema en algunos pacientes tratados con aine. El uso de naproxeno puede alterar los efectos cardiovasculares de varios agentes terapéuticos utilizados para tratar estas condiciones médicas [por ejemplo, diuréticos, inhibidores de la eca o bloqueadores de los receptores de angiotensina (ara)]. El uso en pacientes con insuficiencia cardíaca grave está contraindicado. Cada 5 ml de naproxeno suspensión contiene 39 mg de sodio. Esto debe considerarse en pacientes cuya ingesta total de sodio debe ser severamente restringida.

Toxicidad renal e hiperkalemia

La administración a largo plazo de aines ha resultado en necrosis papilar renal y otras lesiones renales. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los que las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un aine puede causar una reducción dependiente de la dosis en la formación de prostaglandinas y, secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, lo que puede precipitar una descompensación renal manifiesta.

Los pacientes con mayor riesgo son aquellos con insuficiencia renal, deshidratación, hipovolemia, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la eca o ara y los ancianos. La interrupción del tratamiento con aine, mejora la disfunción al estado previo. Naproxeno está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa. Se ha informado de aumentos en la concentración de potasio sérico, incluyendo hiperpotasemia, con el uso de aine, incluso en algunos pacientes sin insuficiencia renal.

Se debe corregir el estado del volumen en pacientes deshidratados o hipovolémicos antes de iniciar la suspensión de naproxeno y supervisar la función renal en pacientes con insuficiencia renal o hepática, insuficiencia cardíaca, deshidratación o hipovolemia durante el uso de la suspensión de naproxeno.

Reacciones anafilactoides

El naproxeno se ha asociado con reacciones anafilácticas en pacientes con y sin hipersensibilidad conocida al naproxeno y en pacientes con asma sensible a la aspirina.

Exacerbación del asma relacionada con la sensibilidad a la aspirina

Se puede presentar asma sensible a la aspirina complicada por pólipos nasales, rinosinusitis y broncoespasmo que puede ser potencialmente fatal. Dado la reactividad cruzada entre la aspirina y los otros aines se encuentra contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la aspirina. Su uso en asma preexistente requiere de balance riesgo beneficio, y control estricto de signos y síntomas.

Reacciones serias de la piel

Los aines, incluido el naproxeno, pueden causar reacciones adversas graves en la piel como la dermatitis exfoliativa, el síndrome de stevens-johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (ten), que pueden ser fatales. Estos eventos graves pueden ocurrir sin previo aviso. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de reacciones cutáneas graves y suspender el uso de naproxeno en la primera aparición de erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad. El naproxeno está contraindicado en pacientes con reacciones cutáneas graves previas a los aines.

Cierre prematuro del conducto arteriosus fetal

El naproxeno puede causar el cierre prematuro del conducto arterioso del feto. El uso de naproxeno está contraindicado en el 3er trimestre de embarazo.

Toxicidad hematológica

Se ha producido anemia en pacientes tratados con aine. Esto puede deberse a pérdida de sangre, retención de líquidos o un efecto no descrito sobre la eritropoyesis. Si se presenta signos o síntomas de anemia, se debe monitorizar el cuadro hemático.

Eventos hemorrágicos

Los aines, incluyendo la suspensión de naproxeno, pueden aumentar el riesgo de eventos hemorrágicos. Las afecciones comórbidas, como los trastornos de la coagulación o el uso concomitante de warfarina, otros anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios (por ejemplo, aspirina), inhibidores de la recaptación de serotonina (isrs) e inhibidores de la recaptación de serotonina norepinefrina (irsns) pueden aumentar este riesgo. Se debe vigilar signos de sangrado

Naproxeno no debe utilizarse concomitantemente con otros productos que contengan naproxeno ya que todos ellos circulan en el plasma como el anión naproxeno.

Uso de corticoides

El uso de naproxeno no sustituye los corticoides, ni la reducción de la dosis. Una interrupción abrupta de corticoides puede exacerbar la enfermedad. Se debe vigilar efectos adversos y si se decide suspender el tratamiento, debe realizarse de forma gradual.

Efectos oculares

Se han encontrado eventos adversos oculares en estudios en animales. Se debe realizar seguimiento y suspender si se presenta algún síntoma ocular.

Efectos antipiréticos

El efecto antipirético puede enmascarar signos de infección. Requiere vigilancia.

Embarazo

Primer y segundo trimestre de la gestación

Se debe administrar con precaución en el primer y segundo trimestre, evaluando el riesgo beneficio. Se ha evidenciado un aumento del riesgo de aborto, malformaciones cardiacas y gastrosquisis. Si se utiliza en pacientes que intentan quedar en embarazo debe utilizarse la menor dosis, en el menor tiempo posible.

Tercer trimestre de la gestación: está contraindicado en el tercer trimestre de embarazo por su efecto toxico cardio pulmonar con riesgo de cierre

prematureo del ductus arteriosus e hipertensión pulmonar, disfunción renal o falla renal con oligo hidramnios, hemorragia, e inhibiciones de las contracciones uterinas que retrasan o prolongan el parto.

Fertilidad

El uso de naproxeno puede alterar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que están intentando concebir. En mujeres con dificultades para concebir o que están siendo sometidas a una investigación de fertilidad, se debería considerar la suspensión de este medicamento.

Parto

No se recomienda el uso de naproxeno en el parto, ya que por su efecto inhibitorio de la síntesis de las prostaglandinas puede afectar negativamente a la circulación fetal e inhibir las contracciones uterinas, aumentando así el riesgo de hemorragia uterina.

Lactancia

Se ha detectado el anión naproxeno en la leche de las madres lactantes. Naproxeno se encuentra contraindicado en la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunos pacientes experimentan somnolencia, mareo, vértigo, insomnio o depresión durante el tratamiento con este medicamento. Los pacientes que sufran estos efectos u otros similares deberán ser precavidos a la hora de desempeñar actividades que requieran gran atención.

Interacciones a medicamentos:

El uso concomitante con otros aines no ha demostrado eficacia y si aumenta el riesgo de toxicidad gastrointestinal y otros eventos adversos, por lo que no se recomienda. Se debe advertir a los pacientes.

Aspirina

No se ha demostrado mayor efecto terapéutico, y si aumenta los eventos adversos gastrointestinales y sangrado. Naproxeno no es un sustituto de las dosis bajas de aspirina para la protección cardiovascular.

Medicamentos que interfieren con la hemostasia.

El naproxeno y los anticoagulantes como la warfarina tienen un efecto sinérgico sobre el sangrado. El uso concomitante de naproxeno y anticoagulantes tiene un mayor riesgo de hemorragia grave en comparación con el uso de cualquiera de los dos fármacos.

La liberación de serotonina por plaquetas juega un papel importante en la hemostasia. Se ha demostrado que el uso concomitante de fármacos que interfieren con la recaptación de serotonina y un aine puede potenciar el riesgo de sangrado más que un aine solo. Se debe vigilar a los pacientes con el uso concomitante con anticoagulantes (por ejemplo, warfarina), antiagregantes plaquetarios (por ejemplo, aspirina), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (isrs) e inhibidores de la recaptación de serotonina para detectar signos de sangrado

Inhibidores de la eca, bloqueadores de los receptores de la angiotensina y bloqueadores beta

Los aines pueden disminuir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), los bloqueadores de los receptores de la angiotensina (ARA) o los betabloqueantes (incluido el propranolol).

En los pacientes ancianos, con insuficiencia de volumen (incluidos los que reciben tratamiento con diuréticos) o con insuficiencia renal, la coadministración de un aine con inhibidores de la eca o ara puede provocar un deterioro de la función renal, incluida una posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos suelen ser reversibles. Se debe monitorizar la presión arterial. En pacientes con compromiso de la función renal debe realizarse seguimiento, así como corregir la deshidratación.

Diuréticos:

Los estudios clínicos, así como las observaciones posteriores a la comercialización, mostraron que los aine reducían el efecto natri urético de los diuréticos de asa (por ejemplo, furosemida) y diuréticos tiazídicos en algunos pacientes. Este efecto se ha atribuido a la inhibición de los aine de la síntesis de prostaglandinas renales.

Durante el uso concomitante de naproxeno suspensión con diuréticos, observe a los pacientes en busca de signos de empeoramiento de la función

renal, además de asegurar la eficacia diurética, incluyendo efectos antihipertensivos.

Digoxina

Se ha informado que el uso concomitante de naproxeno con digoxina aumenta la concentración sérica y prolonga la semivida de la digoxina. Se debe monitorizar los niveles séricos.

Litio:

El uso concomitante con litio puede aumentar el nivel plasmático de litio. Se debe vigilar signos de toxicidad por litio.

Metotrexato

El uso concomitante de aines y metotrexato puede aumentar el riesgo de toxicidad por metotrexato (por ejemplo, neutropenia, trombocitopenia, disfunción renal), se debe monitorizar los eventos adversos del metotrexate.

Ciclosporina

El uso concomitante de naproxeno suspensión y ciclosporina puede aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina. Se debe monitorizar la función renal.

Pemetrexed

El uso concomitante de naproxeno puede incrementar el riesgo de mielosupresión asociada a pemetrexed, renal y toxicidad gastrointestinal. Los aines con eliminación corta deben evitarse por dos días antes y dos días después a la administración de pemetrexed. En aines con semivida más largas este tiempo es de 5 días.

Antiácidos y sucralfato

La administración concomitante de algunos antiácidos (óxido de magnesio o hidróxido de aluminio) y sucralfato puede retrasar la absorción del naproxeno.

Colestiramina

La administración concomitante de colestiramina puede retrasar la absorción del naproxeno.

Probenecid

Probenecid administrado simultáneamente aumenta los niveles plasmáticos de anión naproxeno y prolonga significativamente su vida media plasmática.

Otras drogas ligadas a la albúmina

El naproxeno está altamente ligado a la albúmina plasmática; por lo tanto tiene un potencial teórico para la interacción con otros fármacos ligados a la albúmina tales como anticoagulantes de tipo cumarina, sulfonilureas, hidantoínas, otros aines y aspirina.

Se requiere seguimiento y considerar el ajuste de dosis.

Interacciones de prueba laboratorio

Tiempos de sangrado

Naproxeno puede disminuir la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de sangrado.

Prueba porter-silber

La administración de naproxeno puede dar como resultado un aumento de los valores urinarios de los esteroides 17-cetogénicos debido a una interacción entre el fármaco y / o sus metabolitos con el m-di-nitrobenceno utilizado en este ensayo. Se recomienda interrumpir el tratamiento con naproxeno por 72 horas.

Intervención: aunque las mediciones de 17-hidroxi-corticosteroides (prueba de porter-silber) no parecen estar alteradas artificialmente, se sugiere que el tratamiento con naproxeno se interrumpa temporalmente 72 horas antes de que se realicen las pruebas de la función suprarrenal si se va a usar la prueba porter-silber.

Los ensayos urinarios de ácido 5-hidroxi-indolacético (5hiala)

El naproxeno puede interferir con algunos análisis urinarios de ácido 5-hidroxi-indolacético (5hiala).

Riesgos cardiovasculares y cerebrovasculares

Precauciones en ancianos

Los pacientes de edad avanzada presentan reacciones adversas a los aines con una mayor frecuencia, especialmente hemorragia y perforaciones gastrointestinales que pueden ser mortales. El aclaramiento disminuye con la vejez. Por ello en este grupo de pacientes conviene reducir la dosis hasta el límite inferior del intervalo posológico recomendado.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes menores de 12 años.

Uso geriátrico

Los pacientes de edad avanzada, en comparación con los pacientes más jóvenes, tienen un mayor riesgo de reacciones adversas cardiovasculares, gastrointestinales y / o renales graves asociadas con aine. Si el beneficio anticipado para el paciente adulto mayor supera estos riesgos potenciales, comience la dosificación en el extremo inferior del rango de dosificación y vigile a los pacientes para detectar efectos adversos. Los pacientes geriátricos pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una forma de toxicidad renal precipitada por la reducción de la formación de prostaglandinas durante la administración de fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas con los aines y con el naproxeno:

Trastornos gastrointestinales

Las reacciones adversas que se observan con mayor frecuencia son de naturaleza gastrointestinal. Puede producirse inflamación, sangrado (en algunos casos mortales, especialmente en los ancianos), úlceras pépticas, perforación y obstrucción de la parte superior o inferior del tracto gastrointestinal. Se han notificado casos de esofagitis, gastritis, pancreatitis, estomatitis, exacerbación de la colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. También se han dado casos de acidez estomacal, dispepsia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarreas, flatulencia, estreñimiento, hematemesis y melena.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy raras (<1/10.000): agranulocitosis, anemia aplásica, eosinofilia, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy raras (<1/10.000): reacciones anafilactoides.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy raras (<1/10.000): hiperpotasemia.

Trastornos psiquiátricos:

Muy raras (<1/10.000): depresión, alteraciones del sueño, insomnio.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy raras (<1/10.000): mareo, somnolencia, cefalea, sensación de mareo, neuritis óptica retrobulbar, convulsiones, disfunción cognoscitiva, dificultades para la concentración.

Trastornos oculares:

Muy raras (<1/10.000): trastornos de la visión, opacidad corneal, papilitis, edema de la papila.

Trastornos del oído y del laberinto:

Muy raras (<1/10.000): hipoacusia, alteraciones de la audición, tinnitus, vértigo.

Trastornos cardíacos:

Muy raras (<1/10.000): palpitaciones, se ha notificado insuficiencia cardíaca en asociación con el tratamiento con aines, insuficiencia cardíaca congestiva.

Trastornos vasculares:

Muy raras (<1/10.000): se ha notificado edema e hipertensión arterial en asociación con el tratamiento con aines, vasculitis.

Datos procedentes de ensayos clínicos y de estudios epidemiológicos sugieren que el empleo de algunos aines (especialmente en dosis altas y en tratamientos de larga duración) puede asociarse con un moderado aumento del riesgo de acontecimientos aterotrombóticos (por ejemplo infarto de miocardio o ictus). Aunque los datos sugieren que el uso de naproxeno

(1000 mg/día) puede asociarse con un riesgo menor, el riesgo no se puede excluir.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy raras (<1/10.000): asma, neumonitis eosinofílica, disnea, edema pulmonar.

Infecciones e infestaciones:

Muy raras (<1/10.000): meningitis aséptica.

Trastornos hepatobiliares:

1/10.000, ?Rara ((<1/1.000): lesión hepática.

Muy raras (<1/10.000): hepatitis (algunos casos de hepatitis han sido mortales), ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy raras (<1/10.000): equimosis, prurito, púrpura, erupciones cutáneas, sudoración, alopecia, necrólisis epidérmica, eritema multiforme, reacciones ampollas, incluyendo síndrome de stevens-johnson y necrólisis epidérmica tóxica, eritema nudoso, exantema fijo medicamentoso, liquen plano, reacción pustulosa, lupus eritematoso sistémico, urticaria, reacciones de fotosensibilidad incluyendo casos raros en que la piel toma un aspecto de porfiria cutánea tarda (pseudoporfiria) o de epidermólisis vesicular y edema angioneurótico.

Si se produce fragilidad cutánea, formación de vesículas u otros síntomas indicativos de pseudoporfiria, debe suspenderse el tratamiento y vigilar al paciente.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos:

Muy raras (<1/10.000): mialgia, astenia muscular.

Trastornos renales y urinarios:

Muy raras (<1/10.000): hematuria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, renopatía, insuficiencia renal, necrosis papilar renal.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Muy raras (<1/10.000): infertilidad femenina.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy raras (<1/10.000): edema, sed, pirexia (escalofríos y fiebre), malestar general.

Exploraciones complementarias:

Muy raras (<1/10.000): valores anómalos de pruebas funcionales hepáticas, creatinina sérica elevada.

Dosificación y administración

Paciente pediátrico: se recomienda administrar a partir de los 12 años. Se administra 10 mg /kg de peso/ día, dividido en 2 o 3 tomas según necesidad del paciente.

Adultos:

La dosis inicial es de 500 mg seguido de 250 mg cada 6 a 8 horas, dependiendo del cuadro del paciente. La dosis máxima diaria no debe exceder 1250 mg (50 ml). La dosis inicial se puede aumentar a 750 mg y continuar con 250 mg cada 8 horas en dolores más intensos.

Se debe evaluar riesgo beneficio y otras opciones antes de iniciar el tratamiento. Debe iniciarse con la dosis efectiva más baja y en el tiempo más corto posible.

Después de observar la respuesta al tratamiento inicial con naproxeno suspensión, la dosis y la frecuencia deben ajustarse para adaptarse a las necesidades individuales de un paciente.

Diferentes concentraciones de dosis y formulaciones (es decir, comprimidos, suspensión) del fármaco no son necesariamente bioequivalentes. Esta diferencia debe tenerse en cuenta al cambiar la formulación.

La estrategia recomendada para iniciar el tratamiento es elegir una dosis inicial que probablemente sea eficaz para el paciente y luego ajustar la dosis basándose en la observación del beneficio y / o eventos adversos.

Este medicamento se administra por vía oral. Tomar el medicamento durante o después de las comidas.

Pacientes geriátricos

La fracción del plasma no unido a naproxeno puede incrementarse en el paciente de edad avanzada. Se debe administrar con precaución y considerar la dosis efectiva más baja. No debe exceder la dosis de 400 mg diarios salvo criterio médico.

Insuficiencia renal:

Pacientes con insuficiencia renal moderada no se recomienda el uso de productos que contengan naproxeno (aclaramiento de creatinina <30 ml / min). Se encuentra contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, la dosis debe reducirse, administrando la dosis mínima eficaz que cada paciente precise.

3.1.13.12. TACROLIMUS

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo, concentración y forma farmacéutica descrita a continuación:

Principio activo: Tacrolimus

Concentración: 0,1%, cada 100 gramos contiene Tacrolimus 0,1 g

Forma farmacéutica: Ungüento Tópico

Indicaciones:

Tratamiento de mantenimiento de dermatitis atópica para la prevención de episodios en pacientes que sufren una alta frecuencia de exacerbaciones de la enfermedad (es decir que las padecen 4 ó más veces por año), que hayan respondido inicialmente a un máximo de 6 semanas de tratamiento con aplicación de ungüento de tacrolimus dos veces al día.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes.

Advertencias y Precauciones:

Embarazo y lactancia.

Se debe minimizar la exposición de la piel a la luz solar, y se debe evitar el empleo de luz ultravioleta (UV) de un solario, y la terapia con UVB o UVA en combinación con psoralenos (PUVA), mientras se usa Tacrolimus Ungüento. Los médicos deben recomendar a los pacientes métodos adecuados para protegerse del sol, como la disminución del tiempo de exposición al sol, el empleo de filtros de protección solar, y cubrir la piel con ropa adecuada. Tacrolimus Ungüento no debe ser aplicado a lesiones que se consideren potencialmente malignas o pre-malignas.

El desarrollo de cualquier cambio nuevo diferente al eczema previo dentro de un área tratada debe ser revisado por el médico. No se recomienda el empleo de Tacrolimus Ungüento en pacientes con un defecto de la barrera cutánea como, por ejemplo, síndrome de Netherton, ictiosis lamelar, eritrodermia generalizada o enfermedad cutánea de injerto contra huésped. Estas enfermedades de la piel pueden aumentar la absorción sistémica de Tacrolimus. No se recomienda tampoco el uso oral de Tacrolimus para tratar estas enfermedades cutáneas. Se han notificado casos post-comercialización de niveles aumentados de Tacrolimus en sangre en estas enfermedades.

Se debe proceder con especial cautela al aplicar Tacrolimus a pacientes que presenten una alteración extensa de la piel durante un periodo de tiempo prolongado, especialmente en niños. Los pacientes, especialmente los pacientes pediátricos, deben ser evaluados de forma continua durante el tratamiento con Tacrolimus Ungüento con respecto a la respuesta al tratamiento y a la necesidad de continuar con el mismo. Después de 12 meses esta evaluación debe incluir la suspensión del tratamiento con Tacrolimus en los pacientes pediátricos. No se conoce el potencial de inmunosupresión local (posiblemente dando lugar a infecciones o enfermedades malignas cutáneas) a largo plazo (por ej. a lo largo de un periodo de años).

Tacrolimus Ungüento contiene Tacrolimus como principio activo, un inhibidor de la calcineurina. En pacientes trasplantados se ha asociado un aumento del riesgo de desarrollar linfomas y enfermedades malignas cutáneas con una exposición sistémica prolongada para intensificar la inmunosupresión seguida de una administración sistémica de inhibidores de

la calcineurina. En pacientes que utilizaban Ungüento de Tacrolimus se han descrito casos de enfermedades malignas, incluidas enfermedad maligna cutánea (por ejemplo linfomas cutáneos de las células T) y otros tipos de linfoma, y cánceres de piel.

Tacrolimus Ungüento no se debe usar en pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, o en pacientes sometidos a terapia que produce inmunosupresión. No se han encontrado pacientes con dermatitis atópica tratados con Tacrolimus Ungüento que presenten niveles significativos de Tacrolimus sistémico.

La linfadenopatía fue notificada en raras ocasiones en los ensayos clínicos (0,8%). La mayoría de estos casos estaban relacionados con infecciones (piel, tracto respiratorio, dientes) y se solucionaron 5 con una terapia adecuada de antibióticos. Los pacientes trasplantados que reciben terapia inmunosupresora (por ej. Tacrolimus sistémico) presentan un mayor riesgo de desarrollo de linfoma; por lo tanto, los pacientes que reciben Tacrolimus Ungüento y que desarrollan una linfadenopatía se deben controlar para asegurarse que ésta se resuelve. La linfadenopatía presente al comienzo de la terapia debe ser investigada y mantenida bajo revisión. En caso de linfadenopatía persistente, se debe investigar su etiología. Si no existe una etiología clara de la linfadenopatía o en presencia de mononucleosis infecciosa aguda, debe considerarse la suspensión de Tacrolimus Ungüento. No se ha establecido el efecto del tratamiento con Tacrolimus Ungüento sobre el desarrollo del sistema inmunitario de los niños menores de 2 años de edad.

No se ha evaluado la eficacia y seguridad de Tacrolimus Ungüento en el tratamiento de la dermatitis atópica clínicamente infectada. Antes de iniciar el tratamiento con Tacrolimus Ungüento, se deben eliminar las infecciones clínicas en las zonas de tratamiento. Los pacientes con dermatitis atópica presentan predisposición a sufrir infecciones superficiales de la piel. El tratamiento con Tacrolimus Ungüento puede estar asociado a un aumento del riesgo de foliculitis y de infecciones virales por herpes (dermatitis por herpes simplex [eccema herpético], herpes simplex [herpes labial], erupción variceliforme de Kaposi).

En presencia de estas infecciones se debe evaluar el balance entre riesgos y beneficios asociados al uso de Tacrolimus Ungüento. No se deben aplicar emolientes en la misma zona en las 2 horas anteriores y en las 2 horas siguientes a la aplicación de Tacrolimus Ungüento. No se ha evaluado el uso

concomitante de otros preparados tópicos. No existe experiencia con el uso concomitante de inmunosupresores o esteroides por vía sistémica.

Hay que procurar evitar el contacto con los ojos y las mucosas. Si el Ungüento se aplica accidentalmente en estas zonas, hay que quitar la Ungüento frotando y/o aclarando la zona con agua. No se ha estudiado en pacientes el uso de Tacrolimus Ungüento bajo oclusión. No se recomiendan los apósitos oclusivos. Como sucede con cualquier medicamento tópico, los pacientes deben lavarse las manos después de la aplicación si éstas no necesitan tratamiento. Tacrolimus se metaboliza principalmente en el hígado y, aunque las concentraciones sanguíneas tras la terapia tópica son bajas, en pacientes con insuficiencia hepática se debe utilizar con precaución la Ungüento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad No existen datos sobre fertilidad.

Embarazo No existen datos suficientes sobre la utilización de Ungüento de Tacrolimus en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva tras la administración por vía sistémica. Se desconoce el riesgo en seres humanos.

Lactancia Los datos en seres humanos demuestran que después de la administración por vía sistémica Tacrolimus se excreta en la leche humana. Aunque los datos clínicos han mostrado que la exposición general a partir de la aplicación de Ungüento de Tacrolimus es escasa.

Interacciones

No se han realizado estudios formales de interacción entre la Ungüento de Tacrolimus y otros medicamentos administrados por vía tópica. Tacrolimus no se metaboliza en la piel humana, lo que indica que no hay posibilidad de interacciones percutáneas que pudiesen afectar al metabolismo de Tacrolimus.

Tacrolimus que se absorbe y pasa al organismo se metaboliza a través del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) en el hígado. La absorción general a partir de la aplicación tópica de la Ungüento de Tacrolimus es escasa (< 1,0 ng/ml) y es improbable que se vea afectada por el empleo concomitante de

sustancias que se sabe que son inhibidores de CYP3A4. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de interacciones, y debe llevarse a cabo con precaución la administración sistémica concomitante de inhibidores conocidos del CYP3A4 (por ej. eritromicina, itraconazol, ketoconazol y diltiazem) a pacientes con enfermedad eritrodérmica y/o diseminada.

Población pediátrica Se ha realizado un estudio de interacción con una vacuna conjugado con proteína frente a la *Neisseria meningitidis* del serogrupo C en niños de 2-11 años de edad. En él no se ha observado ningún efecto 6 sobre la respuesta inmediata a la vacunación, la generación de memoria inmunitaria o inmunidad humoral y mediada por células.

Reacciones Adversas

A continuación se enumeran clasificadas por clase de órgano del sistema las reacciones adversas sospechosas de estar relacionadas con el tratamiento. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100, <1/10	Poco frecuentes ≥1/1000, <1/100	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones		Infecciones cutáneas locales con independencia de su etiología específica, que incluyen pero no se limitan a: Eccema herpético, Folliculitis, Herpes simplex, Infección por el virus del herpes, Erupción variceliforme de Kaposi*		Infección herpética oftálmica*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Intolerancia al alcohol (rubefacción facial o irritación cutánea tras el consumo de bebidas alcohólicas)		
Trastornos del sistema nervioso		Parestesias y disestesias (hiperestesia, sensación de quemazón)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito	Acné*	Rosácea* Lentigo*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Quemazón en la zona de aplicación, prurito en la zona de aplicación	Calor en la zona de aplicación, Eritema en la zona de aplicación, Dolor en la zona de aplicación, Irritación en la zona de aplicación, Parestesia en la zona de aplicación, Exantema en la zona de aplicación		Edema en la zona de aplicación*
Exploraciones complementarias				Aumento del nivel de fármaco*

Post-comercialización: Se han notificado casos de enfermedades malignas, incluyendo linfomas cutáneos (por ejemplo linfomas cutáneos de las células T) y otros tipos de linfomas y cánceres de piel, en pacientes que usaban Ungüento de Tacrolimus.

Tratamiento de mantenimiento En un estudio del tratamiento de mantenimiento (tratamiento dos veces a la semana) en adultos y en niños con dermatitis atópica moderada y grave, se observó que los siguientes acontecimientos adversos aparecían con más frecuencia que en el grupo control: impétigo en el lugar de aplicación (7,7% en niños) e infecciones en el lugar de aplicación (6,4% en niños y 6,3% en adultos).

Población pediátrica La frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en niños son similares a las notificadas en adultos.

Posología, grupo etario

Tratamiento de mantenimiento

Adultos y adolescentes (de 16 años de edad y mayores): Tacrolimus Ungüento 0.1% debe aplicarse una vez al día dos veces por semana (por ejemplo, lunes y jueves) en las áreas habitualmente afectadas por dermatitis atópica para prevenir la progresión a brotes.

Entre las aplicaciones deben transcurrir 2-3 días sin tratamiento con Tacrolimus Ungüento. Después de 12 meses de uso el médico debe realizar una revisión de la situación del paciente y debe decidir si ha de continuar el tratamiento de mantenimiento en ausencia de datos de seguridad para el tratamiento de mantenimiento a partir de 12 meses.

Personas de edad avanzada: No se han realizado estudios específicos en personas de edad avanzada.

Población pediátrica: Los niños menores de 16 años de edad no deben utilizar Tacrolimus Ungüento 0.1% hasta que no se disponga de más datos.

Vía de administración: Tópica (Externa)

Condición de Venta: Con formula facultativa

Norma Farmacológica: 13.1.17.0.N10

3.1.13.12. TIAZOLIDINADIONAS (PIOGLITAZONA)

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo pioglitazona en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada tableta contiene pioglitazona clorhidrato equivalente a 30 mg de pioglitazona.

Cada tableta contiene pioglitazona clorhidrato equivalente a 15 mg de Pioglitazona.

Forma farmacéutica: Tabletas.

Indicaciones:

Pioglitazona está indicada como tratamiento de segunda o tercera elección de la diabetes mellitus tipo 2, conforme se describe a continuación:

En monoterapia

- en pacientes adultos (particularmente aquéllos con sobrepeso), en los que no se logra un control adecuado con dieta y ejercicio y que no pueden recibir metformina por contraindicaciones o intolerancia.

En doble terapia oral en combinación con

- metformina, en pacientes adultos (particularmente aquéllos con sobrepeso) con un control glucémico inadecuado independientemente de la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia.

- una sulfonilurea, sólo en pacientes adultos que presentan intolerancia a la metformina o en los que la metformina esté contraindicada, y en los que no se logra un control glucémico adecuado independientemente de la dosis máxima tolerada de sulfonilurea en monoterapia.

En triple terapia oral en combinación con

- metformina y una sulfonilurea, en pacientes adultos (particularmente aquéllos con sobrepeso), con un control glucémico inadecuado, a pesar de la doble terapia oral.

- Pioglitazona también está indicada en combinación con insulina para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 en los que el tratamiento con insulina no permite un control glucémico adecuado, y en los que no es apropiado el uso de metformina debido a contraindicaciones o intolerancia.

Una vez iniciado el tratamiento con pioglitazona, se debe controlar a los pacientes entre 3 y 6 meses después para evaluar la respuesta al tratamiento (por ej. reducción en HbA1c). En los pacientes que no muestren una respuesta adecuada, se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona. Considerando los riesgos potenciales del tratamiento prolongado, los médicos deben confirmar en las subsiguientes revisiones rutinarias que se mantiene el beneficio de pioglitazona

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la pioglitazona o a cualquiera de los componentes de la fórmula, menores de 18 años.

No debe ser utilizada en pacientes con diabetes tipo 1, ni en casos de cetoacidosis diabética, pacientes con enfermedad hepática activa, pacientes con falla cardíaca NYHA III y IV, pacientes con hematuria macroscópica no asociada.

**Los pacientes deben ser sometidos a monitoreo de enzimas hepáticas.
No utilice pioglitazona en pacientes con cáncer de vejiga activo.**

Advertencias y precauciones:

Los estudios clínicos y los datos epidemiológicos disponibles sugieren un pequeño incremento del riesgo de cáncer vesical en los pacientes diabéticos tratados con pioglitazona, particularmente en los pacientes tratados durante los períodos más prolongados. Por consiguiente, la terapia no debe instaurarse en pacientes con cáncer activo de la vejiga

urinaria, y debe utilizarse con precaución en los pacientes con antecedentes de cáncer vesical. Los pacientes deben ser advertidos para que busquen atención médica en caso de observar hematuria macroscópica u otros síntomas como desarrollo de urgencia urinaria durante el tratamiento.

Retención de líquidos e insuficiencia cardíaca congestiva:

Pioglitazona, al igual que otras tiazolidinadionas, puede causar retención de líquidos, lo cual puede exacerbar o precipitar una insuficiencia cardíaca. Los pacientes con insuficiencia cardíaca deben ser monitoreados en busca de signos y síntomas, y, si se encuentra deterioro del estado cardíaco, debe considerarse la discontinuación de pioglitazona.

La terapia de pioglitazona debe instaurarse con la dosis aprobada más baja en los pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia cardíaca sistólica (clases I y II de la NYHA). Si se requiere titulación subsiguiente de la dosis, los incrementos deben hacerse gradualmente sólo después de varios meses de tratamiento, con control estrecho de la ganancia de peso, desarrollo de edema o exacerbación de la insuficiencia cardíaca.

Cáncer vesical:

Los casos de cáncer vesical fueron reportados más frecuentemente en un meta-análisis de estudios clínicos controlados con pioglitazona (19 casos en 12.506 pacientes, 0.15%) que en los grupos de control (7 casos en 10.212 pacientes, 0.07%) (HR-2.64 [IC 95% 1.11-6.31, P = 0.029]). Después de excluir los pacientes en quienes la exposición a la sustancia del estudio fue menor de un año al establecer el diagnóstico de cáncer vesical, hubo 7 casos (0.06%) en el grupo de pioglitazona y 2 casos (0.02%) en el grupo de control. En un reporte provisional de cinco años, de un estudio observacional de cohorte de 10 años, se encontró un incremento no significativo del riesgo de cáncer vesical en los sujetos expuestos previamente versus los sujetos nunca expuestos a este producto (HR 1.2 [IC 95% 0.9-1.5]). En comparación con los nunca expuestos, una duración de la exposición a pioglitazona mayor de 12 meses se asoció con un aumento del riesgo (HR 1.4 [IC 95% 0.9-2.1]), lo que alcanzó significancia estadística luego de más de 24 meses de utilizar este producto (HR 1.4 [IC 95% 1.03-2.0]).

Monitoreo de la función hepática:

En la etapa de post-marketing se han recibido reportes ocasionales de disfunción hepatocelular. Por tal razón, los pacientes tratados con pioglitazona deben someterse a monitoreo de las enzimas hepáticas antes de iniciar la terapia y periódicamente después de iniciada. No debe utilizarse pioglitazona en pacientes con elevación de las enzimas hepáticas (ALT >2.5 veces el límite superior normal) o con cualquier otra evidencia de enfermedad hepática. La terapia actual de pioglitazona debe ser discontinuada si los niveles de ALT son persistentemente mayores de 3 veces el límite superior normal, y los síntomas sugestivos de disfunción hepática deben indicar la necesidad de monitoreo de las enzimas hepáticas. Dependiendo de los resultados de las pruebas de laboratorio, la decisión de continuar la terapia debe basarse en el juicio clínico; en presencia de ictericia, el tratamiento debe ser discontinuado.

Ganancia de Peso:

En los estudios clínicos y en la experiencia de post-marketing con pioglitazona se observó ganancia de peso, de manera que debe controlarse el peso del paciente. Dado que el control alimentario es parte del tratamiento de la diabetes, los pacientes deben seguir estrictamente una dieta de calorías controladas

Hematología:

En estudios comparativos controlados de la terapia de pioglitazona se encontró una leve reducción del nivel promedio de la hemoglobina (reducción relativa de 4%) y el hematocrito (reducción relativa de 4.1%), compatibles con hemodilución. También se observaron cambios similares con metformina (reducción relativa de la hemoglobina 3-4% y del hematocrito 3.6-4.1%) y, en menor proporción, con sulfonilurea (reducción relativa de la hemoglobina 1-2% y del hematocrito 1-3.2%).

Ovulación:

Las pacientes con síndrome de ovario poli quístico pueden reanudar la ovulación después del tratamiento con pioglitazona, como consecuencia de un aumento en la acción de la insulina. Por lo tanto, estas pacientes deben ser advertidas del riesgo de embarazo; si la paciente desea quedar encinta o si se confirma el embarazo, el tratamiento debe ser discontinuado.

Otros Efectos:

La pioglitazona contiene lactosa monohidrato y por esta razón no debe administrarse a pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa. Pioglitazona ejerce su efecto anti-hiperglucemiante solamente en presencia de insulina y por ende no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 o durante el tratamiento de una cetoacidosis diabética.

Fracturas:

En ensayos clínicos realizados, se observó un aumento en la incidencia de fracturas óseas en mujeres del 2.6% que recibieron Pioglitazona frente al 1.7% de mujeres tratadas con un comparador. Estas fracturas se presentaron en las partes distales de los miembros superiores e inferiores.

La incidencia calculada de fractura fue de 1.9 fracturas por cada 100 pacientes-año en mueres tratadas con Pioglitazona y del 1.1 fracturas por cada 100 pacientes-año en mujeres tratadas con el comparador.

Se debe considerar el riesgo de fracturas a largo plazo en los pacientes tratados con Pioglitazona.

Embarazo y Lactancia, Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas:

Embarazo:

Este producto no debe ser utilizado durante la gestación, a menos que los beneficios percibidos superen los riesgos potenciales.

No se han generado datos adecuados en humanos para demostrar la seguridad de pioglitazona, sola o en combinación con metformina o glimepirida, durante la gestación.

En los estudios realizados en animales se observó retardo del parto y toxicidad embrionaria en ratas con dosis de 40 mg/kg/día (aproximadamente 10 veces la dosis oral máxima recomendada en humanos, basada en mg/m²) y en conejos con dosis orales de 160 mg/kg (aproximadamente 40 veces la dosis máxima recomendada en humanos, basada en mg/m²). Sin embargo, la pioglitazona no fue teratogena en las ratas en dosis orales hasta de 80 mg/kg ni en los conejos en dosis hasta de 160 mg/kg durante la organogénesis (17 veces y 40 veces la dosis oral

máxima recomendada en humanos basada en mg/m², respectivamente). Se observó restricción del crecimiento fetal, la cual fue atribuida a la acción de la pioglitazona sobre la disminución de la hiperinsulinemia materna normal e incremento de la resistencia a la insulina gestacional, condiciones que son necesarias para el desarrollo del feto.

Lactancia:

Este producto no debe ser administrado a mujeres que estén amamantando a sus hijos, o la alimentación al pecho deberá ser descontinuada si el uso del producto se considera esencial.

La pioglitazona está presente en la leche de las ratas lactantes tratadas con el producto, aunque no se sabe si sucede lo mismo en la leche materna humana. La pioglitazona no debe ser administrada a las mujeres durante el período de lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Pioglitazona tiene poca o nula influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo los pacientes que experimenten alteraciones visuales deben tener precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas.

Interacciones:

Estudios de Interacción farmacológica, demostraron que Pioglitazona no afecta de forma relevante la farmacocinética ni la farmacodinamia de la Digoxina, Warfarina, Sulfonilureas ni metformina.

Uso concomitante de Inhibidores fuertes de CYP2C8

La coadministración de Pioglitazona y Gemfibrozilo, incrementa el área bajo la curva (AUC) de Pioglitazona aproximadamente 3 veces, razón por la cual la dosis recomendada de Pioglitazona es de 15 mg diarios cuando es usado en combinación con Gemfibrozilo.

Inductores de CYP2C8

El uso concomitante de Rifampicina produjo una reducción del 54% del área bajo la curva (AUC) de Pioglitazona, siendo necesario aumentar la dosis de Pioglitazona cuando se administre conjuntamente a dosis no mayores de 45 mg por día, con monitorización estrecha de la glucemia.

Dosificación y Grupo Etario:

Posología:

Antes de iniciar el tratamiento con Pioglitazona, se deben realizar pruebas de función hepática (ALT, AST, Fosfatasa alcalina y Bilirrubinas totales).

Monoterapia:

En pacientes que no tienen un control adecuado con dieta y ejercicio, se recomienda iniciar con dosis de 15 mg o 30 mg una vez al día antes o después de las comidas.

La dosis puede incrementarse desde 15mg hasta un máximo de 45 mg una vez al día, dependiendo de las repuestas glucémicas determinadas por HbA1c (considerado el mejor indicador de control glucémico a largo plazo).

Terapia combinada:

En pacientes que no logran un control adecuado con Sulfonilureas (p. ej., Glibenclamida, Glimepirida), puede administrarse Pioglitazona 15 mg o 30mg una vez al día. En caso de no obtener una respuesta adecuada con la dosis inicial, puede incrementarse hasta 45 mg una vez al día.

Se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis más baja disponible y aumentarla gradualmente. Así mismo, la dosis utilizada de Insulina o Secretagogo de insulina (por ej., Sulfonilurea) debe ser reducida para evitar hipoglicemia. Si la hipoglicemia ocurre durante el tratamiento con Pioglitazona e insulina, la dosis de insulina puede ser disminuida en un 10% al 25% de la dosis total.

Después de iniciar el tratamiento con Pioglitazona o cuando se ha incrementado la dosis, se debe vigilar de manera cuidadosa la presentación de reacciones adversas relacionadas con retención de líquidos como es la ganancia de peso, edema, signos y síntomas de falla cardíaca.

Poblaciones especiales:

En paciente con falla cardíaca congestiva (NYHA I o II) se recomienda iniciar 15 mg una vez al día.

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario hacer ningún ajuste de la dosis en paciente de edad avanzada.

Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro de la función renal (Aclaramiento de creatinina >4ml/min). Al no contar con información sobre el uso de Pioglitazona en pacientes que reciben diálisis, no se debe administrar en estos pacientes.

Insuficiencia hepática:

No se recomienda el uso de Pioglitazona en pacientes con alteración de las pruebas de función hepática.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Pioglitazona en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Reacciones Adversas:

Reacción Adversa	Frecuencia de reacciones adversas a Pioglitazona por régimen de tratamiento				
	Monoterapia	En terapia combinada			
		Con Metformina	Con Sulfonilurea	Con Metformina y Sulfonilurea	Con Insulina
Infecciones e infestaciones					
Infecciones del tracto respiratorio superior	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Bronquitis					Frecuentes
Sinusitis	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos)					
Cáncer de vejiga	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Anemia		Frecuente			
Trastornos del sistema inmunológico					
Hipersensibilidad y reacciones alérgicas	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hipoglucemia			Poco frecuente	Muy frecuente	Frecuentes
Aumento del apetito			Poco frecuente		
Trastornos del sistema nervioso					
Hipoestesia	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes

Cefalea		Frecuentes	Poco frecuentes		
Mareo			Frecuentes		
Insomnio	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos oculares					
Anomalías de la visión	Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes		
Edema macular	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto					
Vértigo			Poco frecuentes		
Trastornos cardíacos					
Insuficiencia cardíaca					Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Disnea					Frecuentes
Trastornos gastrointestinales					
Flatulencia		Poco frecuente	Frecuentes		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Sudoración			Poco frecuentes		
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo					
Fracturas óseas	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Artralgia		Frecuentes		Frecuentes	Frecuentes
Dolor de espalda					Frecuentes
Trastornos renales y urinarios					
Hematuria		Frecuentes			
Glucosuria			Poco frecuentes		
Proteinuria			Poco frecuentes		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					
Disfunción eréctil		Frecuentes			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Edema					Muy frecuentes
Fatiga			Poco frecuentes		
Exploraciones complementarias					
Aumento de peso	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Aumento de la Creatinfosquinasa sérica				Frecuentes	

Aumento de la deshidrogenasa láctica			Poco frecuentes		
Aumento de la alanin aminotransferasa	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida

Vía de Administración: Vía Oral.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

3.1.13.13. BENZNIDAZOL

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Benznidazol en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada comprimido biranurado contiene 50 mg de benznidazol

Cada tableta contiene 100 mg de benznidazol

Forma farmacéutica:

Comprimido biranurado

Tableta

Indicaciones:

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

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo y/o sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

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

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

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

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

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

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

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

En caso de polineuritis periférica es necesario suspender el tratamiento.

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

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

Embarazo y lactancia

Embarazo

La administración de Benznidazol durante el embarazo debe ser evitada salvo en caso de urgente necesidad de tratamiento de Enfermedad de Chagas-Mazza agudo o reactivaciones con afectación del sistema nervioso central, miocarditis, etc.

Lactancia

Se desconoce si Benznidazol es excretado a través de la leche materna humana, por lo cual no se recomienda su empleo en las mujeres durante el período de lactancia.

Fertilidad, Mutagenicidad, Carcinogenicidad

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

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

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

Dosificación y Grupo Etario:

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

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

Vía de administración:

Vía oral.

Interacciones:

Farmacología General

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

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

Farmacodinamia

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

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

Farmacocinética

Absorción: El Benznidazol es altamente lipofílico y fácilmente absorbido.

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

Metabolismo: El Benznidazol es extensamente metabolizado.

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

Reacciones adversas:

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

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

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

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

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

Sobredosis:

Aún no se han reportado casos en que haya habido sobredosis no tratada.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, solicitar asistencia médica o comunicarse con la línea de Toxicología.

Condición de Venta:

Con fórmula facultativa.

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica se encuentran incluidos en Norma Farmacológica 4.2.6.0.N10

3.1.13.14. IODIXANOL

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Iodixanol en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada ml de solución inyectable contiene Iodixanol 320 mg.

Cada ml de solución inyectable contiene Iodixanol 270 mg.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

Medio de contraste para administración:

1. Intraarterial para angiografía (ventriculografía izquierda y arteriografía coronaria selectiva), arteriografía periférica, arteriografía visceral, arteriografía cerebral.
2. Intravenosa para visualización en tomografía computarizada de cabeza y cuerpo y urografía excretora.
3. Administración intratecal
4. Uso en pediatría para cardioangiografía, urografía y tomografía computarizada de cabeza y cuerpo.
5. En cavidades corporales (Histerosalpingografía y artrografía) y gastrointestinal.

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al principio activo, al yodo o a cualquiera de los excipientes.**
- **Tirotoxicosis manifiesta**

Advertencias y precauciones:

Precauciones especiales para el uso de medios de contraste no iónicos en general:

Hipersensibilidad

Un antecedente de alergia conocida (a medicamentos o alimentos), asma o reacciones adversas a medios de contraste yodados indica la necesidad de un cuidado especial. La premedicación con corticosteroides o con antagonistas de los receptores de histamina H1 y H2, no previene reacciones graves que amenazan la vida, pero puede reducir tanto su incidencia como su gravedad.

El riesgo de reacciones graves relacionadas con el uso de Iodixanol es considerado menor. No obstante, los medios de contraste yodados pueden provocar reacciones anafilactoides u otras manifestaciones de hipersensibilidad. Por lo tanto, deberá planearse un curso anticipadamente de acción disponiendo de los medicamentos y equipos necesarios para el tratamiento inmediato por si ocurriese una reacción seria. Se recomienda siempre utilizar una cánula de infusión permanente o un catéter para acceso intravenoso rápido durante el procedimiento radiográfico completo.

Se debe considerar la posibilidad de que ocurran reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides graves, que pongan en peligro la vida o mortales. La mayoría de las reacciones adversas graves ocurren en los 30 minutos posteriores a la administración. Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad de inicio tardío (ocurren transcurrida 1 hora o más tras la administración).

Los pacientes deben permanecer en observación durante, al menos, 30 minutos tras la administración de Iodixanol.

Los pacientes que estén utilizando betabloqueadores pueden presentar síntomas atípicos de hipersensibilidad que pueden ser confundidos con una reacción vagal.

Coagulopatía

Los medios de contraste no-iónicos poseen un menor efecto en el sistema de coagulación, "in vitro", en comparación con los medios de contraste iónicos. Se han descrito casos de coagulación cuando la sangre permanece en contacto con la jeringa que contiene el medio de contraste, incluyendo a los medios no iónicos. Se ha descrito que el uso de jeringas de plástico en lugar de jeringa de vidrio disminuye, pero no elimina, la probabilidad de coagulación in vitro.

Durante los procedimientos angio-cardiográficos con medios de contraste iónicos y no iónicos, se han reportado acontecimientos tromboembólicos graves, raramente fatales, que causaron infarto de miocardio e ictus.

Numerosos factores, incluida la duración de procedimiento, el tipo de catéter y el material de la jeringa, el estado de la enfermedad subyacente y las medicaciones concomitantes, pueden contribuir al desarrollo de acontecimientos tromboembólicos. Por estas razones, se recomienda meticulosidad en el empleo de técnicas angiográficas, incluyendo especial atención a la manipulación de la guía y del catéter, el uso de sistemas múltiples y/o llave de paso de tres vías, lavado frecuente con solución salina heparinizada del catéter, y la minimización de la duración del procedimiento

Deben estar disponibles las medidas de soporte vital avanzado.

Hidratación

Se deberá asegurar la hidratación adecuada antes y después de la administración del medio de contraste. Esto se aplica en especial a los pacientes con mieloma múltiple, diabetes mellitus, disfunción renal, así como también para bebés, niños pequeños y pacientes ancianos. Los bebés (edad < 1 año) y especialmente los neonatos son susceptibles de trastornos electrolíticos y alteraciones hemodinámicas.

Reacciones cardiovasculares

Se deberá proceder con precaución en pacientes con enfermedades cardíacas serias, e hipertensión pulmonar, ya que pueden desarrollar

cambios hemodinámicos o arritmias. Raramente han ocurrido reacciones potencialmente mortales y muertes de origen cardiovascular, tales como paro cardio-pulmonar e infarto de miocardio.

Se observaron con mayor frecuencia reacciones con alteraciones isquémicas en el electrocardiograma y arritmia en personas de edad avanzada y en pacientes con deficiencias cardíacas pre-existentes.

Alteraciones del sistema nervioso central

Los pacientes con patología cerebral aguda, tumores o historial de epilepsia están predispuestos a experimentar convulsiones y deben recibir un especial cuidado. Los alcohólicos y los adictos a las drogas tienen también un mayor riesgo de convulsiones y reacciones neurológicas. En relación al uso intravascular se debe tener precaución en pacientes con accidente cerebrovascular agudo o hemorragia intracraneal aguda y en pacientes con alteraciones de la barrera hematoencefálica, edema cerebral o desmielinización aguda.

Reacciones renales

La lesión renal aguda, incluida la insuficiencia renal, puede ocurrir después de la administración de Iodixanol.

Los factores de riesgo incluyen: disfunción renal preexistente, deshidratación, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular avanzada, edad avanzada, uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos o diuréticos, paraproteinemias (mielomatosis y macroglobulinemia de Waldenström), dosis repetitivas y / o grandes de medio de contraste yodado, cirugía mayor.

Las medidas preventivas incluyen:

- Identificación de los pacientes de alto riesgo.
- Asegurar una hidratación adecuada. Si es necesario, manteniendo una infusión I.V. desde antes del procedimiento hasta que el medio de contraste haya sido aclarado por los riñones.
- Evitar sobrecarga en los riñones debido a fármacos nefrotóxicos, agentes colecistográficos orales, compresión arterial, angioplastia arterial renal, o cirugía mayor, hasta que el medio de contraste haya sido aclarado.

- Reducción de la dosis al mínimo.
- Posponer una exploración repetida con medio de contraste hasta que la función renal vuelva a niveles previos a la exploración.

Pacientes diabéticos tratados con metformina

Para prevenir acidosis láctica, deberá medirse el nivel de creatinina sérica en pacientes diabéticos tratados con metformina antes de la administración intravascular de un medio de contraste yodado.

Creatinina sérica / función renal normal: Deberá suspenderse la administración de metformina en el momento de la administración de medio de contraste y no se reanuda hasta 48 horas después, o hasta que la función renal / creatinina sérica sea normal.

Creatinina sérica / función renal alterada: La administración de metformina deberá ser suspendida y la exploración con medio de contraste se pospondrá 48 horas. Únicamente se restaurará la administración de metformina si la función renal / creatinina sérica está inalterada.

En casos de emergencia donde la función renal esté alterada o se desconozca, el médico deberá evaluar el riesgo/beneficio de la exploración con medio de contraste, y se tendrán en cuenta estas precauciones: se suspenderá la medicación con metformina, el paciente se mantendrá hidratado, su función renal monitorizada y en observación de posibles síntomas de acidosis láctica.

Insuficiencia renal y función hepática

Se requiere un cuidado especial en pacientes con alteraciones severas de la función renal y hepática, porque la eliminación del medio de contraste puede estar significativamente retrasada. Los que se encuentran en hemodiálisis pueden recibir medios de contraste para procedimientos radiológicos, ya que este se elimina en el proceso de diálisis. La correlación del momento de la inyección de los medios de contraste con la sesión de hemodiálisis es innecesaria.

Miastenia gravis

La administración de medios de contraste yodados puede agravar los síntomas de miastenia gravis.

Feocromocitoma

En pacientes con feocromocitoma sometidos a procedimientos invasivos, deberán suministrarse alfa bloqueantes como profilaxis para evitar una crisis hipertensiva.

Alteraciones de la función tiroidea

Debe evaluarse cuidadosamente a los pacientes en riesgo de sufrir tirotoxicosis antes de utilizar medios de contraste yodados. Se deberá actuar con especial cuidado en pacientes con hipertiroidismo. Los pacientes con bocio multinodular pueden correr el riesgo de desarrollar hipertiroidismo tras la inyección de medios de contraste yodados. Se han presentado reportes pos-comercialización sobre casos de disfunción tiroidea tras la exposición al medio de contraste yodado (MCI), principalmente en neonatos. También, se deberá conocer la posibilidad de inducir hipotiroidismo transitorio en niños prematuros que reciban medios de contraste. La función tiroidea debe ser revisada en los recién nacidos durante la primera semana de vida, después de la administración de medios de contraste yodados a la madre durante el embarazo. Se recomienda repetir las pruebas de la función tiroidea a las 2 y 6 semanas de edad, sobre todo en recién nacidos de bajo peso al nacer o prematuros.

Reacciones cutáneas severas

Se pueden desarrollar reacciones adversas cutáneas severas, una hora a varias semanas después de la administración del medio de contraste intravascular. Estas reacciones incluyen el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (SSJ / NET), la pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) y la reacción farmacológica con eosinofilia y los síntomas sistémicos (DRESS). La gravedad de la reacción puede aumentar, y el tiempo hasta el inicio de la misma puede disminuir con la administración repetida de medios de contraste; los medicamentos profilácticos pueden no prevenir o mitigar las reacciones adversas cutáneas graves. Evite administrar Iodixanol a pacientes con antecedentes de reacción adversa cutánea grave a Iodixanol.

Extravasación

La Extravasación de Iodixanol no ha sido informada, pero es probable que debido a su isotonicidad, produzca menos dolor local y edema extravascular que los medios de contraste hiperosmolares. En caso de extravasación, se recomienda elevar y enfriar el sitio afectado como medida de rutina. En caso de síndrome compartimental podría requerirse la descompresión quirúrgica.

Tiempo de observación

Después de la administración del medio de contraste, el paciente deberá ser observado durante mínimo 30 minutos, porque la mayoría de los efectos secundarios serios se producen este lapso. No obstante, la experiencia demuestra que pueden desarrollarse reacciones de hipersensibilidad hasta varias horas o días después de la inyección.

Uso intratecal

Después de la mielografía, el paciente deberá descansar con la cabeza y el tórax elevado 20° durante una hora. Con posterioridad, podrá caminar con cuidado pero deberá evitar la inclinación. La cabeza y el tórax se mantendrán elevados durante las primeras 6 horas si permanece en cama. En quienes se sospeche un bajo umbral convulsivo se deberá mantener la observación durante ese periodo. Los pacientes ambulatorios no deberán quedarse solos durante las primeras 24 horas.

Histerosalpingografía

No se deben realizar histerosalpingografías durante el embarazo o en presencia de enfermedad inflamatoria pélvica aguda (EPI).

Se debe tener cuidado en pacientes con homocistinuria (riesgo de tromboembolismo).

Embarazo y Lactancia:

Embarazo

No se ha establecido la seguridad del empleo de Iodixanol durante la gestación en humanos. Una evaluación de estudios con animales de experimentación no indicó efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la reproducción, el desarrollo embrionario o fetal, la evolución de la gestación y el desarrollo perinatal o postnatal.

En lo posible, deberá evitarse exposición a la radiación durante el embarazo; los beneficios de cualquier examen radiológico, con o sin contraste, deberán ser considerados cuidadosamente frente a los posibles riesgos. El producto no deberá ser utilizado durante la gestación a menos que los beneficios excedan los riesgos y sea considerado esencial por el médico.

La función tiroidea debe ser revisada en los recién nacidos durante la primera semana de vida, después de la administración de medios de contraste yodados a la madre durante el embarazo.

Lactancia

Los medios de contraste se excretan pobremente en la leche humana y el intestino absorbe cantidades mínimas. La lactancia puede continuarse con normalidad cuando se administran medios de contraste yodados a la madre.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, no se recomienda conducir automóviles u operar máquinas durante las primeras 24 horas consecutivas al examen intratecal.

Dosificación y Grupo Etario:

La dosis puede variar dependiendo del tipo de examen, edad, peso, gasto cardíaco, estado general del paciente y técnica utilizada. Comúnmente, se usa la misma concentración y volumen de yodo que para otros medios de contraste radiológicos yodados actualmente en uso, pero se ha obtenido una información diagnóstica adecuada con el iodixanol inyectable a una concentración algo inferior de yodo, en varios estudios realizados.

Las siguientes dosis pueden servir como guía. Las dosis administradas para uso intraarterial son inyecciones únicas que pueden ser repetidas.

Los autoinyectores/bombas no deberán utilizarse en niños pequeños.

Adultos:

Indicación/Investigación	Concentración de yodo	Volumen
<u>Uso intraarterial</u>		
Arteriografías		

Cerebral selectiva	270/320 ⁽¹⁾ mg /ml	5-10 ml por inyección
Aortografía	270/320 mg /ml	40-60 ml por inyección
Periférica	270/320 mg /ml	30-60 ml por inyección
ASD i.a. visceral selectiva	270 mg /ml	10-40 ml por inyección
Cardioangiografía		
Inyección en ventrículo izquierdo y cayado aórtico	320 mg /ml	30-60 ml por inyección
Arteriografía coronaria selectiva.	320 mg /ml	4-8 ml por inyección
<u>Uso intravenoso</u>		
Urografía	270/320 mg /ml	40-80 ml ⁽²⁾
TC de contraste (TC = tomografía computarizada)		
TC de la cabeza	270/320 mg /ml	50-150 ml
TC del cuerpo	270/320 mg /ml	75-150 ml
<u>Uso intratecal</u>		
Mielografía lumbar y torácica(inyección lumbar)	270 mg /ml	10-12 ml ⁽³⁾
Mielografía cervical (inyección lumbar o cervical)	320 mg /ml	10 ml ⁽³⁾
	270 mg /ml	10-12 ml ⁽³⁾

ó

	ó	
<u>Uso en cavidades corporales</u>	320 mg /ml	10 ml ⁽³⁾ La dosificación debe ajustarse de forma individual para permitir una visualización óptima
<u>Artrografía</u>	270 mg /ml	1-15 ml 5-10 ml La dosis recomendada puede sobrepasarse varias veces debido, por ejemplo, a un reflujo en la vagina (se han estudiado hasta <u>40 ml</u>).
Histerosalpingografía (HSG)	270 mg /ml	
<u>Estudios gastrointestinales</u>		
Uso Oral		
Tránsito	320 mg /ml	Se han estudiado 80-200 ml
Esófago	320 mg /ml	10-200 ml
Estómago	320 mg /ml	Se han estudiado 20-200 ml

(1) Ambas concentraciones están documentadas, pero se recomienda la de 270 mg l/ml en la mayoría de los casos.

(2) En determinados casos (urografía de altas dosis) pueden excederse los 80 ml.

(3) Para minimizar reacciones adversas posibles, no deberá excederse una dosis total de 3,2 g de yodo.

Pacientes de edad avanzada: Igual que para adultos.

Población pediátrica:

Indicación/Investigación	Concentración	Volumen
Uso intraarterial		
Cardioangiografía,	270/320 mg /ml	Dependiendo de la edad, peso y patología (dosis máx. recomendada 10 ml/kg)
Uso intravenoso		
Urografía,		
Niños < 7 kg	270/320 mg /ml	2-4 ml/kg
Niños > 7 kg	270/320 mg /ml	2-3 ml/kg
		Todas las dosis dependen de la edad, peso y patología (máx. 50 ml)
TC de contraste (TC = tomografía computarizada)		
TC de cabeza y cuerpo	270/320 mg /ml	2-3 ml/kg hasta 50 ml (en unos pocos casos pueden darse hasta 150 ml) ⁽¹⁾
Estudios gastrointestinales		
Uso Oral	270/320 mg /ml	Se han estudiado 5 ml/kg p.c. 10-

Uso rectal	270/320 mg /ml	240 ml Se han estudiado 30-400 ml
------------	----------------	--------------------------------------

(1) La decisión de aumentar el volumen deberá tomarse en función de cada caso particular y dependerá de la edad del niño, el peso y cualquier enfermedad subyacente. Además, los volúmenes mayores se administran frecuentemente con las menores concentraciones. En cualquier caso, será el médico el que determine el volumen real de contraste necesario para el estudio de cada caso concreto.

Vía de Administración:

Intraarterial.

Intravenosa.

Intratecal.

Oral.

Rectal.

Intrauterina.

Intraarticular.

Interacciones:

El empleo de los medios de contraste yodados puede causar una alteración transitoria de la función renal y esto podría precipitar una acidosis láctica en diabéticos que están recibiendo biguanidas (Metformina). Como medida de precaución las biguanidas deberán suspenderse 48 horas antes del examen con el medio de contraste y reiniciarse cuando se ha estabilizado la función renal

En pacientes tratados con interleuquina-2 durante menos de dos semanas antes de la inyección de un medio de contraste yodado se observó un mayor

riesgo de reacciones tardías (síntomas semejantes a la influenza o reacciones cutáneas).

Todos los medios de contraste yodados pueden interferir con los estudios de función tiroidea ya que la capacidad de fijación de yodo de la glándula tiroidea puede estar reducida durante varias semanas.

Las concentraciones elevadas del medio de contraste en suero y orina pueden interferir con los estudios de laboratorio de bilirrubina, proteínas y sustancias orgánicas (por ejemplo, hierro, cobre, calcio y fosfato). Por lo tanto estas sustancias no deben ser estudiadas el día del examen.

Existe evidencia de que el uso de betabloqueadores es un factor de riesgo para las reacciones anafilactoides a los medios de contraste radiológicos (se ha observado hipotensión grave a los medios de contraste radiológicos en pacientes en tratamiento con betabloqueadores).

Reacciones adversas

A continuación se enumeran las posibles reacciones adversas asociadas al uso de Iodixanol en los procedimientos radiográficos.

Las reacciones adversas asociadas al uso de medios de contraste iodados son generalmente leves a moderadas y de naturaleza transitoria. Las reacciones graves, así como los casos fatales sólo se observan en muy raras ocasiones. Estas pueden incluir agudización de insuficiencia renal crónica, insuficiencia renal aguda, shock anafiláctico o anafilactoide, reacción de hipersensibilidad seguida de reacciones cardíacas (síndrome de Kounis), paro cardíaco o cardiorrespiratorio e infarto de miocardio. La reacción cardíaca puede ser facilitada por la enfermedad de base o el procedimiento.

Las reacciones de hipersensibilidad ocurren ocasionalmente y generalmente se presentan como síntomas respiratorios o cutáneos, tales como disnea, erupción cutánea, eritema, urticaria, prurito, reacciones cutáneas graves, edema angioneurótico, hipotensión, fiebre, edema laríngeo, broncoespasmo o edema pulmonar. En pacientes con enfermedades autoinmunes se observaron casos de vasculitis y síndrome de Stevens-Johnson. Pueden aparecer inmediatamente tras la inyección o unos días más tarde.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir independientemente de la dosis o el modo de administración y los síntomas leves pueden representar los primeros signos de una reacción/shock anafilactoide grave.

La administración del medio de contraste debe suspenderse inmediatamente y, en caso necesario, instaurarse un tratamiento específico por vía vascular. Los pacientes en tratamiento con betabloqueadores pueden presentar síntomas atípicos de hipersensibilidad, que pueden ser confundidos con una reacción vagal.

Es común que se produzca después de la administración de medios de contraste iodados un pequeño aumento transitorio de la creatinina sérica, pero generalmente no tiene relevancia clínica.

Las frecuencias de las reacciones adversas están definidas del siguiente modo:

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

Las frecuencias listadas están basadas en documentación clínica interna y en estudios publicados realizados en más de 48.000 pacientes.

-Administración intravascular:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico:

Poco frecuentes: Hipersensibilidad

Frecuencia no conocida: Reacciones anafilactoides, shock anafiláctico

Trastornos psiquiátricos:

Muy raras: Agitación, ansiedad

Frecuencia no conocida: Estado confusional

Trastornos del sistema nervioso:

Poco frecuentes: Cefalea

Raras: Mareos**Muy raras: Accidente cerebrovascular, alteraciones sensoriales incluyendo trastornos del gusto, parestesia, síncope****Frecuencia no conocida: Coma, Disfunción motora, trastornos de la consciencia, convulsiones, encefalopatía transitoria inducida por contraste (incluyendo amnesia, alucinaciones, temblor****Trastornos oculares:****Muy raras: Ceguera cortical transitoria, deterioro de la visión****Trastornos cardíacos:****Raras: Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia)****Frecuencia no conocida: Insuficiencia cardiaca, paro cardio-respiratorio, infarto de miocardio, trastornos de la conducción, hipoquinesia ventricular, espasmos de las arterias coronarias, trombosis de la arteria coronaria, angina de pecho.****Trastornos vasculares:****Poco frecuente: Rubefacción****Raras: Hipotensión****Muy raras: Hipertensión, isquemia****Frecuencia no conocida: Espasmo arterial, trombosis, tromboflebitis, shock****Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:****Rara: Tos****Muy raras: Disnea****Frecuencia no conocida: Edema pulmonar paro respiratorio, insuficiencia respiratoria****Trastornos gastrointestinales:****Poco frecuentes: Nauseas, vómitos****Muy raras: Molestias o dolor abdominal****Frecuencia no conocida: Pancreatitis aguda, pancreatitis agravada, aumento de tamaño de la glándula salival****Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo****Poco Frecuentes: Erupción cutánea, prurito, urticaria****Muy raras: Angioedema, eritema****Frecuencia no conocida: Dermatitis bullosa, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantematosa**

aguda generalizada, erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos, exantema, dermatitis alérgica, exfoliación de la piel

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Muy rara: Dolor de espalda, espasmo muscular

Frecuencia no conocida: Artralgia

Trastornos renales y urinarios:

Muy raras: Deterioro de la función renal incluyendo fallo renal agudo.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Poco frecuentes: Sensación de calor, dolor torácico

Raras: Dolor, malestar, temblores (escalofríos), pirexia, reacciones en el lugar de administración incluyendo extravasación

Muy raras: Sensación de frío, astenia (p.ej. malestar, fatiga)

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:

Frecuencia no conocida: Yodismo

Administración intratecal:

Las reacciones adversas tras el uso intratecal pueden retrasarse y presentarse varias horas o días después del procedimiento. La frecuencia es similar a la punción lumbar única.

Con otros medios de contraste iodados no iónicos se ha observado irritación meníngea que provoca fotofobia y meningismo y meningitis química franca. Deberá también considerarse la posibilidad de una meningitis infecciosa.

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides

Trastornos del sistema nervioso:

Poco frecuentes: Cefalea (puede ser grave y prolongada)

Frecuencia no conocida: Mareos, encefalopatía transitoria inducida por contraste incluyendo amnesia, alucinaciones, estado confusional

Trastornos gastrointestinales:

Poco frecuentes: Vómitos

Frecuencia no conocida: Náuseas

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:
Frecuencia no conocida: Espasmo muscular**

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuencia no conocida: Temblores, dolor en el lugar de la administración**

**Histerosalpingografía (HSG):
Trastornos del sistema inmunológico:
Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad**

**Trastornos del sistema nervioso:
Frecuentes: Cefalea**

**Trastornos gastrointestinales:
Muy frecuentes: Dolor abdominal
Frecuentes: Náuseas
Frecuencia no conocida: Vómitos**

**Trastornos del aparato reproductor y de la mama:
Muy frecuentes: Hemorragia vaginal**

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuentes: Pirexia
Frecuencia no conocida: Temblores, reacción en el lugar de administración**

**Arthrografía:
Trastornos del sistema inmunológico:
Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad, incluyendo reacciones
anafilácticas/anafilactoides**

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuentes: Dolor en el lugar de aplicación de la inyección
Frecuencia no conocida: Temblor**

Estudios del tracto gastrointestinal:

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides

Trastornos gastrointestinales:
Frecuentes: Diarrea, dolor abdominal, náuseas
Poco frecuentes: Vómitos

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuencia no conocida: Temblor

Condición de Venta: Con formula facultativa.

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. IBUPROFENO 600mg, TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Radicado : 20181058261
Fecha : 26/03/2018
Interesado : Pfizer S.A.

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de agosto de 2018 al interesado Pfizer S.A con el fin de escuchar los argumentos en razón de la condición de venta del producto de la referencia (concepto Acta No. 03 de 2018 Segunda Parte SEM, numeral 3.1.5.2.).

3.3.2. CREMA NO. 4 FORMULA CONCENTRADA

Expediente : 19975922
Radicado : 2017050127
Fecha : 22/06/2017
Interesado : Grupo de Medicamentos de la Dirección de Registros Sanitarios

Principio activo: óxido de zinc 40,00 g 100 g ungüento tópico

Forma farmacéutica: crema tópica

Indicaciones: protector cutáneo, útil en el tratamiento y prevención de la pañalitis. Promueve la cicatrización.

Contraindicaciones y advertencias: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

Advertencias: uso externo. Evitar el contacto con los ojos. No utilizar como tratamiento de la pañalitis moderada a grave.

Solicitud: El Grupo de Medicamentos de la Dirección de Registros Sanitarios de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos:

1. Se solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre dosificación del producto (Posología y tiempo de tratamiento el producto), teniendo en cuenta que dentro de las actas publicadas por la SEMPB no se encuentra información descrita, así mismo el usuario informa dentro de la etiqueta “capa permanente entre cambio y cambio de pañal” por lo cual solicito concepto sobre esta proclama teniendo en cuenta que el producto al ser un medicamento, debe informar el tiempo máximo uso, ya que si es para protección preventiva, el Instituto cuenta con un producto de uso cosmético (Expediente: 20076487, Crema NO. 4 (transparente) y Expediente: 20050383, Crema NO. 4 (NATURALS), ya que como no se cuenta con concepto de la SEMBP no se podría tomar una decisión, así mismo una vez consultado en las bases de datos del Martin Dale, Micromedex y en el Innovador (DESITIN que actualmente no cuenta con R.S Vigente), no se encuentra soporte farmacológico . Se recomienda además, tener en cuenta el resumen de la Información Farmacológica presentado por el interesado, mediante la radicación de la referencia
2. Se solicita a la Comisión Revisora conceptuar sobre la concentración de 0.15 g de la Vitamina E (Alfa Tocoferol acetato), y de la vitamina A (Palmitato 1,7 mIU/g) 0.15 g, si estas tienen acción terapéutica en el ungüento tópico, teniendo en cuenta que en el Acta No. 14 de 2016 SEMPB numeral 3.11.4., el producto METATITANE® pomada expediente: 35256, tiene como principio activo Vitamina A Palmitato 0,15g.

Sírvase hacer extensivo el concepto para el expediente No.19975922 CREMA NO. 4 formula concentrada

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la indicación y dosificación para el producto de la referencia son las siguientes:

Indicaciones: protector cutáneo, útil en el tratamiento de dermatitis en la zona cubierta por el pañal. Promueve la cicatrización.

Dosificación: Aplicar una o dos veces al día o con cada cambio de pañal en la zona afectada. Si la condición no mejora dentro de los 7 días siguientes consulte al médico.

3.3.3. GLUCOSAMINA GLUCOSAMINA CONDROITINA

El Grupo de Apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora de la DMPB solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la indicación de los medicamentos que contengan el principio activo glucosamina solo o asociado (glucosamina condroitina). En el sentido aclarar cuál de las siguientes corresponde:

- ✓ “Coadyuvante en el tratamiento de osteoartritis”
- ✓ “alternativo en el manejo sintomático de osteoartritis (osteoartritis o enfermedad articular degenerativa) de rodilla en los pacientes en quienes no ha habido respuesta o ésta ha sido insuficiente con otros medicamentos y medidas no farmacológicas o las mismas no han podido implementarse en ellos”.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara los conceptos emitidos mediante Acta No. 03 de 2010 SEMPB, numeral 2.11.1., y Acta No. 27 de 2016 SEMPB, numeral 3.1.6.6., en el sentido de precisar que la indicación es únicamente como se encuentra a continuación para los productos de la referencia:

-Indicaciones: Coadyuvante en el manejo sintomático de osteoartritis (osteoartritis o enfermedad articular degenerativa) de rodilla en los pacientes en quienes no ha habido respuesta o ésta ha sido insuficiente con otros

medicamentos y medidas no farmacológicas o las mismas no han podido implementarse en ellos.

3.3.4. CREATINA® ENEMA

Expediente : 20133745
Radicado : 2017134350 / 2017175917 / 2017184256 / 20181069153
Fecha : 11/04/2018
Interesado : Ropsohn Therapeutics S.A.S

E interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la norma farmacológica de 2017, en el capítulo 8.1.11, laxantes, citrato de sodio, solución para administrar por vía rectal, en el sentido de incluir la concentración de 0.63g / 7mL, que actualmente es mencionada en la norma como 0.63g / 100mL.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información farmacológica actualizada y completa que sustente la eficacia y seguridad del producto de la referencia, dado que lo presentado se limita a un resumen incompleto de la información farmacológica.

3.3.5. CARDURAN® TABLETAS 2mg CARDURAN® TABLETAS 4mg

Expediente : 227360/ 227361
Radicado : 2017001496/2017001497/2017144803/2017144805
Fecha : 05/10/2017
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:

- Cada tableta contiene 2.43 mg de doxazosina mesilato equivalente a 2.0 mg de doxazosina
- Cada tableta contiene 4.0 mg de doxazosina mesilato equivalente a doxazosina

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Agente alternativo en el tratamiento de la hipertensión arterial, hiperplasia prostática benigna.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a las quinazolininas, niños menores de doce años de edad, embarazo y lactancia. Al inicio de la terapia puede verse disminuida la capacidad para operar maquinaria o conducir vehículos. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia hepática.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017008416 del 04 de Julio de 2017 emitido del Acta No. 09 de 2017 numeral 3.14.2., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Información para prescribir basada en CDS versión 9.0 de Julio 14 de 2016

Contraindicaciones

La doxazosina está contraindicada en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a las quinazolininas (p. ej.: prazosina, terazosina, doxazosina) o a alguno de los ingredientes inertes.

-Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para el Uso

El paciente debe ser advertido para que evite situaciones en las que pudiera resultar lesiones como consecuencia de los mareos o debilidad que pudieran ocurrir durante el comienzo de la terapia. Se debe informar el uso actual o pasado de bloqueadores alfa al oftalmólogo previo a la realización de la cirugía de cataratas. Descartar carcinoma de próstata antes de iniciar el tratamiento. Se han reportado casos de erecciones prologadas y priapismo. Contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta 04 de 2018 SEM numeral 3.1.14.2., en el sentido de indicar que la información que se recomienda aprobar es como aparece a continuación, y no como en el Acta mencionada:

-Información para prescribir basada en CDS versión 9.0 de Julio 14 de 2016.

-Contraindicaciones

La doxazosina está contraindicada en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a las quinazolininas (p. ej.: prazosina, terazosina, doxazosina) o a alguno de los ingredientes inertes.

-Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para el Uso

- El paciente debe ser advertido para que evite situaciones en las que pudiera lesionarse como consecuencia de los mareos o debilidad que pudieran ocurrir durante el comienzo de la terapia.
- Usar con precaución en pacientes con trastornos cardíacos, como insuficiencia cardíaca o edema pulmonar.
- Usar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se recomienda el uso en paciente con insuficiencia hepática grave debido a que no hay experiencia clínica con estos pacientes.
- La administración concomitante de la doxazosina con un inhibidor de la Fosfodiesterasa tipo 5, (p. ej.: sildenafilo, tadalafilo y vardenafilo) debe hacerse con precaución ya que ambos fármacos tienen efectos vasodilatadores y pueden producir hipotensión sintomática.
- Se debe informar el uso actual o pasado de bloqueadores alfa al oftalmólogo previo a la realización de la cirugía de cataratas.
- Descartar carcinoma de próstata antes de iniciar el tratamiento.
- Se han reportado casos de erecciones prologadas y priapismo.
- 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.
- No se ha establecido la seguridad y eficacia de Doxazosina en menores de 18 años.
- Dado que no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres gestantes y en período de lactancia, solo se debe utilizar doxazosina si el beneficio potencial supera al riesgo.
- Especialmente al comienzo de la terapia, la capacidad de realizar actividades tales como manejar maquinaria o conducir un vehículo motorizado pueden verse alteradas.

3.3.6. BRUISE MD (HEMATIX)

Radicado : 20181135419
Fecha : 06/07/2018
Interesado : Deka Medika S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de cuál es la clasificación del producto Bruise MD (Hematix) – Gel de uso externo para el tratamiento y prevención de hematomas, con el fin de obtener el Registro Sanitario en Colombia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que dada la composición del producto de la referencia no es un medicamento y no tiene indicación terapéutica.

La información será enviada a la Dirección de Cosméticos, Aseo, Plaguicidas y Productos de Higiene Doméstica, para su consideración.

3.4. ACLARACIONES

3.4.1. BROMURO DE OTILONIO

CONCEPTO: La Sala complementa el concepto del Acta No. 12 de 2018 SEM, numeral 3.3.2., en el sentido de indicar que el mencionado concepto aplica para la forma farmacéutica Tabletas dispersables.

3.4.2. BEVESPI®AEROSPHERE®

Radicado : 20181156273
Expediente : 20143824
Fecha : 03/08/2018
Interesado :

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar los motivos que llevaron a la sala a

recomendar en el Acta No. 17 de 2018, numeral 3.1.4.4, la aprobación del producto de la referencia con la indicación:

“Bevespi®Bevespi®Aerosphere® está indicado como un tratamiento broncodilatador de mantenimiento para manejar los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) cuando no se ha controlado con los principios activos por separado.”

Teniendo en cuenta que la indicación solicitada y soportada en el radicado 20181076471 del 19/04/2018 fue:

“Bevespi®Aerosphere® está indicado como un tratamiento broncodilatador de mantenimiento para manejar los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).”

Lo anterior teniendo en cuenta que la indicación recomendada para aprobación no se ajusta al esquema de tratamiento sugerido por las guías internacionales y locales para los pacientes con EPOC ni a los establecidos en los estudios clínicos presentados que soportan la seguridad y eficacia del producto en la población objetivo.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 17 de 2018 SEM, numeral 3.1.4.4., corrigiendo las indicaciones, las cuales deben ser como se muestran a continuación y no como se encuentran en el Acta referenciada:

Indicaciones: Bevespi®Bevespi®Aerosphere® está indicado como un tratamiento broncodilatador de mantenimiento para manejar los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) cuando no se han controlado con formoterol.

3.4.3. TIOSULFATO DE SODIO

Radicado : 2016068133

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 12 de 2018 SEM, numeral

3.3.2., en el sentido de corregir la concentración, quedando de la siguiente manera y no como aparece en el Acta de la referencia:

Concentración: Cada ampolla de 5mL contienen 1g de Tiosulfato de Sodio.

3.4.4. SINUTAB® PLUS

Radicado : 2016159403

Expediente : 20067026

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora corrige el concepto emitido en el Acta No. 07 de 2017 SEM, numeral 3.1.9.10., en el sentido de indicar que la posología es la siguiente, de acuerdo al llamado a revisión de oficio para el principio activo acetaminofén:

Nueva dosificación:

Posología: Adultos y Niños mayores de 12 años que pesen más de 35 Kg: 1 tableta cada 6 horas. Máximo 6 tabletas al día. No exceder la dosis recomendada.

3.4.5. PREDNISOLONA ACETATO

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, complementa el concepto emitido en el Acta No. 14 de 2018, numeral 3.1.13.1., en el sentido de indicar que la presente información farmacológica aplica para todos los productos con el principio activo Prednisolona Acetato en las siguientes concentraciones y forma farmacéutica:

Concentración:

Suspensión Oftálmica de Prednisolona Acetato 10 mg/ml

Suspensión Oftálmica de Prednisolona Acetato 1,2 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 se encuentran incluidos en la Norma Farmacológica 11.3.7.0.N10.

Siendo las 16:00 del día 21 de Agosto 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