

COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS
ACTA No. 12 DE 2018
SESIÓN ORDINARIA
20 Y 23 DE ABRIL DE 2018

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS**
 - 3.1.4 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN**
 - 3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA**
 - 3.1.6 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN**
 - 3.1.7 ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA**
 - 3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN Y POSOLOGÍA**
 - 3.1.13 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. 08 de 2018 SEM

Acta No. 09 de 2018 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.4. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1 DAPSONA + TAZAROTENO

Expediente : 20140833
Radicado : 20181027921
Fecha : 15/02/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada 100g de gel contiene Dapsona 5% + Tazaroteno 0.05%

Forma farmacéutica: Gel

Indicaciones: Tratamiento tópico del acné vulgar leve a moderado

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes de la fórmula

Precauciones y advertencias:

- La aplicación tópica de tazaroteno puede conducir a irritación excesiva de la piel en ciertos individuos sensibles. Algunos pueden experimentar prurito excesivo, quemaduras, enrojecimiento de la piel o descamación. Se deberá discontinuar hasta lograr restauración de la piel o reducir la dosis en estos casos.
- Se debe evitar administración concomitante de cosméticos y/o medicamentos que causen resequedad. No debe ser utilizado en pieles eczematosas, ya que puede ocasionar una severa irritación. Los climas extremos como el viento y el frío pueden ser más irritantes para pacientes utilizando este producto.
- Debe minimizarse la exposición a los rayos solares (incluso lámpara); en caso de exposición inevitable al sol, se recomienda el uso de pantallas solares de al menos 15 SPF y ropa protectora sobre el área de aplicación del producto. Pacientes con quemaduras no deberán utilizar el producto hasta no presentar mejoría completa.
- Los estudios a largo plazo siguiendo la administración de 0,025, 0,05 y 0,125mg/kg/día a ratas no mostraron aumento de carcinogénesis. Estudios de mutagénesis (test de Ames, ensayos sobre células de mamíferos y ensayo de micronúcleo en ratones in vivo) no evidenciaron que tazaroteno posea efecto mutagénico. Con respecto al impacto sobre la fertilidad, no se observan alteraciones en ratas tratadas días previos al apareamiento.
- Debido a que no se realizaron estudios durante la gestación y la lactancia en humanos, se recomienda no administrar tazaroteno a mujeres embarazadas o en período de amamantamiento, salvo en caso de que el beneficio supere el riesgo potencial para el feto.
- Se recomienda el uso de anticoncepción efectiva y regular en todas las mujeres que reciben el tratamiento. Las mujeres con potencial de procrear deben ser advertidas del riesgo potencial y el uso adecuado de planificación familiar. Un resultado negativo de la prueba de embarazo debe ser obtenido dentro de 2 semanas antes de iniciar la terapia.
- Su eficacia y seguridad no han sido estudiadas en pacientes menores de 12 años, por lo cual no se recomienda su aplicación en este grupo etario.

- La ingestión oral accidental puede producir los mismos efectos adversos que los producidos por el consumo excesivo de vitamina A (hemorragia gingival, somnolencia, visión doble, cefalea severa, irritabilidad severa, descamación de la piel y vómito); en estos casos, el paciente debe ser controlado y el tratamiento a seguir es sintomático

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas suelen limitarse a efectos tópicos y son de baja incidencia. Se incluyen las siguientes:

- Prurito, ardor
- Quemadura
- Eritema
- Empeoramiento de la patología
- Erupción
- Dermatitis irritante por contacto
- Sangrado
- Resequedad, descamación, agrietamiento
- Aumento de la oleosidad de la piel
- Ocasionalmente se registran edema localizado y decoloración de la piel

Interacciones:

- Medicamentos dermatológicos y cosméticos que posean un fuerte efecto deshidratante o astringente empeoran el cuadro.
- Medicamentos con efecto fotosensibilizante (tiazidas, tetraciclinas, fluoroquinolonas, fenotiazinas, sulfonamidas) pueden aumentar el riesgo potencial de foto toxicidad.
- La interacción entre tazaroteno y los diuréticos tiazídicos, las fenotiazinas, las fluoroquinolonas, sulfonamidas y tetraciclinas aumenta el riesgo de foto toxicidad por efecto fotosensible sinérgico.
- La interacción entre tazaroteno y tretinoína aumenta el riesgo de síntomas clínicos similares a la hipervitaminosis A, debido a efecto aditivo de las moléculas por ser relacionadas a la vitamina A. Se deberá evitar el consumo de dosis superiores a la recomendación diaria de Vitamina A.
- La tasa de absorción y los niveles plasmáticos de Dapsona 5% son equivalentes al 1% de los niveles séricos observados después de una dosis de 100 mg de Dapsona por vía oral.
- La administración concomitante de Dapsona 5% y Trimetoprim-Sulfametoxazol (160-800 mg) ha demostrado un aumento en los niveles plasmáticos de Dapsona hasta del 40%.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de Dapsona 5% y Tazaroteno 0,05% tópico consiste en la aplicación una vez al día, preferiblemente en la noche, en cantidad suficiente para cubrir el área afectada con una fina película, empleando un masaje suave hasta que la solución desaparezca. Aplicar sobre la piel seca. En caso de aplicar emolientes en la piel, la combinación deberá administrarse una hora posterior al uso del emoliente.

Grupo etario: Hombres y mujeres mayores de 12 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181027921

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que teniendo en cuenta que el interesado no presento estudios clínicos con la asociación a dosis fijas en un solo producto, el interesado debe allegar estudios clínicos con la asociación a dosis fijas en el mismo preparado comparados con cada uno de los componentes por separado, que permitan evaluar las ventajas con respecto a los componentes por separado y garantizar la compatibilidad de los mismos en la asociación.

3.1.4.2 TAZAROTENO + FUROATO DE MOMETASONA

Expediente : 20140841
Radicado : 20181027938
Fecha : 15/02/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada 100g contienen Tazaroteno 0.05% + Furoato de Mometasona 0.1%

Forma farmacéutica: Emulgel en envase dual

Indicaciones: Tratamiento tópico de la psoriasis estable en placa que compromete menos del 20% de la superficie corporal.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- Embarazo y lactancia.
- Se debe evitar la administración en zonas extensas, especialmente en lactantes y en niños.
- No se recomienda su administración en pacientes con acné, rosácea, dermatitis peri oral, tuberculosis cutánea y/o enfermedades virales de la piel

Precauciones y advertencias:

- Se debe evitar el tratamiento continuo a largo plazo con mometasona (especialmente en niños), pues se podría presentar supresión adrenal. En caso de lesiones inflamatorias sobre infectadas se debe instaurar el tratamiento anti infeccioso adecuado y de acuerdo con cada caso en particular y el criterio médico, considerar la suspensión total o parcial del corticoide.
- La ingestión oral accidental puede producir los mismos efectos adversos que los producidos por el consumo excesivo de vitamina A (hemorragia gingival, somnolencia, visión doble, cefalea severa, irritabilidad severa, descamación de la piel y vómitos); en estos casos, el paciente debe ser controlado y el tratamiento a seguir es sintomático.
- La aplicación tópica de tazaroteno puede conducir a irritación excesiva de la piel en ciertos individuos sensibles. Algunos pueden experimentar prurito excesivo, quemaduras, enrojecimiento de la piel o descamación. Se deberá discontinuar hasta lograr restauración de la piel o reducir la dosis en estos casos.
- Se debe evitar administración concomitante de cosméticos y/o medicamentos que causen resequedad. No se debe aplicar sobre piel eczematosa, ya que puede causar irritación severa.
- Los climas extremos como el viento y el frío pueden ser más irritantes para pacientes utilizando este producto.
- Debido a mayor susceptibilidad para quemaduras, la exposición a la luz solar (incluso lámparas solares), deben ser evitadas a menos que sean

médicamente necesarias. Los pacientes deberán utilizar protección solar mínimo de 15 SPF y ropa de protección con el uso de la crema.

- Pacientes con quemaduras no deberán utilizar el producto hasta no presentar mejoría completa.

Reacciones adversas:

- Raramente, se pueden producir eventos adversos sistémicos relacionados con el furoato de mometasona tópico, incluyendo hipercortisolismo y supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.
- Se han reportado los siguientes eventos adversos dermatológicos: Prurito, escozor, sensación de ardor, foliculitis, resequedad, erupciones eritematosas y acneiformes y signos de atrofia cutánea.
- Otros eventos adversos reportados menos frecuentemente son: Irritación, hipertrichosis, hipopigmentación, dermatitis peri oral, dermatitis de contacto, estrías y miliaria.
- Al igual que otros corticoides tópicos, se pueden producir otros eventos adversos: Reacciones de tipo alérgico, rash, pápulas o pústulas, telangiectasias, lesiones purpúricas, dilatación de los vasos sanguíneos superficiales, parestesias.
- Los corticoides tópicos pueden alterar la estructura y función epidérmica (usualmente asociado en mayor grado con los tratamientos prolongados), por lo cual se puede producir atrofia de la piel o signos de atrofia (equimosis, adelgazamiento de la piel, incremento en el brillo de la piel, pérdida de las marcas o pliegues naturales de la piel); estos últimos efectos se encuentran asociados tanto con la inhibición de la proliferación de los queratinocitos, como con la aceleración de la maduración de los mismos.
- La terapia corticoide prolongada también puede alterar la diferenciación epidérmica, ocasionando una disminución de la formación de gránulos queratohialinos, como también disminución de la expresión de varias proteínas marcadoras de la diferenciación epidérmica.
- Al igual que ocurre con otros corticoides, se pueden presentar infecciones dermatológicas secundarias.
- El uso de tazaroteno en psoriasis podría inducir prurito, ardor, quemadura, eritema, empeoramiento de la psoriasis, erupción, descamación, dermatitis irritante por contacto, agrietamiento, sangrado y sequedad de la piel. La incidencia de estos efectos adversos es muy baja

Interacciones:

- Medicamentos dermatológicos y cosméticos que posean un fuerte efecto deshidratante o astringente emporan el cuadro.

- Medicamentos con efecto fotosensibilizante (tiazidas, tetraciclinas, fluoroquinolonas, fenotiazinas, sulfonamidas) pueden aumentar el riesgo potencial de fototoxicidad.
- La interacción entre tazaroteno y los diuréticos tiazídicos, las fenotiazinas, las fluoroquinolonas, sulfonamidas y tetraciclinas aumenta el riesgo de foto toxicidad por efecto fotosensible sinérgico.
- La interacción entre tazaroteno y tretinoína aumenta el riesgo de síntomas clínicos similares a la hipervitaminosis A, debido a efecto aditivo de las moléculas por ser relacionadas a la vitamina A. Se deberá evitar el consumo de dosis superiores a la recomendación diaria de Vitamina A

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de Mometasona 0,1% y Tazaroteno 0,05% tópico consiste en la aplicación una vez al día, preferiblemente en la noche, en cantidad suficiente para cubrir el área afectada con una fina película, empleando un masaje suave hasta que la solución desaparezca. Aplicar sobre la piel seca. En caso de aplicar emolientes en la piel, la combinación deberá administrarse una hora posterior al uso del emoliente.

Posteriormente y de acuerdo con la evolución y el criterio médico, se recomienda reducir la dosis y/o la frecuencia de aplicación.

A no ser que el criterio médico y el riesgo/beneficio lo justifiquen, no se recomienda el tratamiento por más de 2 semanas consecutivas. Una vez se haya logrado adecuado control de la enfermedad, la terapia debe ser discontinuada; de igual manera, si no se observa mejoría dentro de un tiempo determinado preestablecido, se recomienda reevaluar el diagnóstico.

Grupo Etario: Hombres y Mujeres mayores de 12 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181027938

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que teniendo en cuenta que el interesado no presento estudios clínicos con la asociación a dosis fijas en un solo producto, el interesado debe allegar estudios clínicos con la asociación a dosis fijas en el mismo preparado comparados con cada uno de los componentes por separado, que permitan evaluar las ventajas con respecto a los componentes por separado y garantizar la compatibilidad de los mismos en la asociación.

3.1.4.3 CINNARIZINE+DIMENHYDRINATE

Expediente : 20131735
Radicado : 2017113483 / 20181020429
Fecha : 05/02/2018
Interesado : Altadis Farmaceutica S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 20mg de Cinarizina + 40mg de Dimenhidrinato

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Indicado para el tratamiento de varios tipos de vértigo en adultos, el cual se puede desencadenar por diferentes causas.

Indicaciones: Indicado para el tratamiento de varios tipos de vértigo en adultos, el cual se puede desencadenar por diferentes causas.

Contraindicaciones:

- Tiene menos de 18 años.
- Es alérgico a cinarizina, dimenhidrinato o difenidramina o a cualquiera de los demás ingredientes de este medicamento (enumerados en la sección 6).
- Es alérgico a cualquier otro antihistamínico (como astemizol, clorfeniramina y terfenadina, usados para tratar alergias). No debe usar este medicamento a menos que su médico se lo haya recetado.

- Si sufre de glaucoma de ángulo cerrado (un tipo específico de enfermedad ocular).
- Si tiene epilepsia.
- Si se le ha diagnosticado hipertensión intracraneal (por ejemplo, debido a un tumor).
- Si sufre de alcoholismo.
- Si tiene problemas de próstata y tiene dificultad para orinar.
- Si sufre de insuficiencia hepática o renal

Precauciones y advertencias:

Consulte con su médico o farmacéutico antes de usar [Cinarizina y Cimenhidrinato] si usted sufre de:

- presión arterial baja o alta,
- presión ocular elevada,
- obstrucción intestinal,
- próstata agrandada,
- hipertiroidismo,
- insuficiencia cardíaca,
- enfermedad de Parkinson.

El uso de Cinarizina y Cimenhidrinato, puede empeorar estas enfermedades. Es posible que [Cinarizina y Cimenhidrinato] sea el medicamento adecuado para usted, pero su médico debe tener en cuenta estos antecedentes.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, éste puede causar reacciones adversas, aunque no todas las personas las presenten.

Reacciones adversas frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 10 personas):

- somnolencia
- boca seca
- cefalea
- dolor de estómago

Estas reacciones son generalmente leves y desaparecen en unos días, incluso si sigue tomando [Cinarizina y Cimenhidrinato].

Reacciones adversas poco frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 100 personas):

- sudoración,
- enrojecimiento de la piel,
- indigestión,

- náuseas (sensación de malestar),
- diarrea,
- nerviosismo,
- calambres,
- pérdida de memoria,
- tinnitus (zumbido en el oído),
- parestesia (hormigueo en las manos o pies),
- temblores.

Reacciones adversas raras (pueden afectar a 1 de cada 1000 personas):

- deficiencia visual,
- reacciones alérgicas (por ejemplo, reacciones cutáneas),
- sensibilidad a la luz,
- dificultad para orinar.

Reacciones adversas muy raras (pueden afectar a 1 de cada 10 000 personas):

- es posible que los recuentos de glóbulos blancos y de plaquetas disminuyan,
- los glóbulos rojos podrían reducirse gravemente, lo que puede causar debilidad y moretones, o aumentar los riesgos de infección.

Si usted sufre de infecciones acompañadas de fiebre y deterioro grave de su salud general, consulte a su médico e infórmele sobre el medicamento.

Otras posibles reacciones (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles) que pueden ocurrir con este tipo de medicamento incluyen:

- aumento de peso,
- estreñimiento,
- opresión en el pecho,
- ictericia (coloración amarillenta de la piel o del tejido blanco de los ojos causada por problemas del hígado o de la sangre),
- empeoramiento del glaucoma de ángulo cerrado (una enfermedad ocular en la que la presión dentro del ojo aumenta),
- movimientos incontrolables,
- exaltación inusual e inquietud (especialmente en niños),
- reacciones cutáneas graves.

Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría llegar a tomar cualquier otro medicamento.

Cinarizina y Cimenhidrinato puede interactuar con otros medicamentos que esté tomando.

Cinarizina y Cimenhidrinato puede causar cansancio o somnolencia cuando se toma con los siguientes medicamentos:

- barbitúricos (medicamentos que a menudo se toman como sedantes)
- analgésicos narcóticos como la morfina (analgésicos fuertes como la morfina)
- tranquilizantes (un tipo de medicamento utilizado para tratar la depresión y la ansiedad)
- inhibidores de la monoamina oxidasa (utilizados para tratar la depresión y la ansiedad)

Cinarizina y Cimenhidrinato puede aumentar los efectos de los siguientes medicamentos:

- antidepresivos tricíclicos (utilizados para tratar la depresión y la ansiedad)
- atropina (un medicamento que relaja los músculos y que por lo general se utiliza examinar los ojos)
- efedrina (se puede usar para tratar la tos o la congestión nasal)
- procarbazina (medicamento utilizado para tratar algunos tipos de cánceres)
- medicamentos para bajar la presión arterial

Los aminoglucósidos (un tipo de antibiótico) pueden causar daño al oído interno. Si usted toma Cinarizina y Cimenhidrinato, es posible que no se dé cuenta de que el daño está ocurriendo.

No debe tomar Cinarizina y Cimenhidrinato con medicamentos usados para corregir problemas del ritmo cardíaco (antiarrítmicos). Cinarizina y Cimenhidrinato también podría alterar la forma en que la piel reacciona a las pruebas de alergias.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada es un comprimido tres veces al día con algo de líquido después de las comidas. Trague el comprimido entero, no lo mastique. Por lo general, el tratamiento con Cinarizina y Cimenhidrinato durará un máximo de 4 semanas. Su médico le indicará si necesita tomar Cinarizina y Cimenhidrinato por más tiempo.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta la Auto No. 2017014708 emitido mediante Acta No. 03 de 2017, numeral 3.1.4.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017113483

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2017 SEM, numeral 3.1.4.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia ya que no encuentra justificación farmacológica ni terapéutica para combinar dos principios activos con actividad antihistamínica con riesgo de que se incrementen los efectos adversos, especialmente sedantes, con la asociación propuesta. Adicionalmente, la información allegada por el interesado no permite modificar la norma farmacológica 3.0.0.0.N40 “No se aceptan asociaciones de antihistamínicos entre sí, porque no hay justificación farmacológica.”

3.1.4.4 GYNECONAZOL L

Expediente : 20131750
Radicado : 2017113648 / 20181029294
Fecha : 16/02/2018
Interesado : Exeltis SAS

Composición: Cada ovula vaginal contiene 0.75g de Metronidazol + 0.200g de Miconazol Nitrato + 0.07025g de Lidocaína Clorhidrato + 0.043g de Lidocaína Base

Forma farmacéutica: Ovulo Vaginal

Indicaciones: Tratamiento tópico de la candidiasis vaginal y en tratamiento local de la vaginitis por tricomonas. Tratamiento tópico de la vaginosis bacteriana (conocida también como vaginitis inespecífica, vaginosis anaerobia o vaginitis por gardnerella). Tratamiento tópico de las infecciones vaginales mixtas debidas a los

patógenos responsables de la vaginosis bacteriana, la candidiasis vaginal y la vaginitis por tricomonas.

Contraindicaciones:

Gyneconazol L no debe utilizarse:

- En pacientes con hipersensibilidad confirmada a los ingredientes activos o sus derivados.
- En pacientes que consumen alcohol durante el tratamiento o dentro de los 3 días después del tratamiento.
- En pacientes que utilizan disulfiran durante el tratamiento o dentro de las 2 semanas después del tratamiento.
- Embarazo (especialmente en los 3 primeros meses).
- En casos de porfiria
- Pacientes con epilepsia
- En pacientes con trastornos severos de la función hepática
- En enfermedad del sistema nervioso central y periférico
- En pacientes con alteraciones de la hematopoyesis se debe evaluar cuidadosamente la relación riesgo/beneficio

Precauciones y advertencias:

- No debe utilizar más de un ovulo al día
- No se recomienda uso del producto durante periodo menstrual, debido a que su eficacia puede disminuir
- Solo uso intravaginal
- NO utilizar en niños menores de 12 años
- No utilizar otros productos vaginales durante el tratamiento (tampones, duchas vaginales o espermicidas)
- No deben utilizarse con diafragmas anticonceptivos ni preservativos ya que el óvulo puede reaccionar con el caucho
- Se recomienda que los compañeros sexuales con Trichomonas vaginalis sean tratados al mismo tiempo.

Reacciones adversas:

La frecuencia de los eventos adversos listados a continuación se define utilizando la siguiente convención:

Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

La frecuencia de los efectos secundarios/adversos sistémicos es muy rara después de la administración intravaginal debido a las concentraciones plasmáticas muy bajas de metronidazol (2% - 12% en comparación con la vía oral). El nitrato de miconazol puede producir irritación vaginal (ardor, prurito) como todos los medicamentos antifúngicos derivados de imidazol aplicados intravaginalmente (2-6%). Estos síntomas pueden prevenirse con la acción del anestésico local de lidocaína. En la vaginitis, la mucosa vaginal puede inflamarse, por tanto, puede presentarse ardor y prurito vaginal después de la aplicación del primer óvulo o hacia el tercer día de tratamiento. Estos síntomas se reducen rápidamente con el tratamiento. Si existe irritación severa, debe interrumpirse el tratamiento. La absorción de la lidocaína se realiza a concentraciones muy bajas desde Gyneconazol L. El efecto adverso con los anestésicos locales se ha observado en menos de 1/1000 de los pacientes.

Los efectos indeseables respecto a la utilización sistémica de los ingredientes activos del producto se mencionan a continuación:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Desconocida: leucopenia, metemoglobinemia.

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy raros: reacciones de hipersensibilidad, reacciones alérgicas (choque anafiláctico en casos serios).

Trastornos psiquiátricos:

Poco frecuente: depresión

Muy raras: alteraciones mentales

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: cefalea, mareo.

Desconocida: fatiga, debilidad, malestar general, hormigueo, pérdida de la sensación, parestesia, neuropatía periférica debido a terapia intensiva y/o prolongada con metronidazol, entumecimiento, desorientación, agitación, psicosis, crisis epilépticas, disartria, hiperestesia, hipostesia, letargia, alucinación, sensación de calor, ataxia, convulsión, nerviosismo, inquietud, euforia, confusión, acúfenos, somnolencia, visión borrosa o doble, frío, temblor, pérdida de la conciencia, coma (rara), ansiedad, insomnio.

Trastornos cardiacos o vasculares:

Desconocida: arritmia, bradicardia, arterioespasmo, disminución de la presión sanguínea, colapso cardiovascular, aumento del umbral del desfibrilador, edema, rubefacción, bloqueo cardiaco, hipotensión, supresión del nodo sinusal.

Debido a los niveles de absorción bajos de lidocaína desde el producto, no existe ningún efecto secundario similar reportado.

Trastornos gastrointestinales:

Desconocida: cambios en el sentido del gusto, sabor metálico en la boca, náuseas, vómito, estreñimiento, resequedad bucal, diarrea, falta de apetito, dolor o calambre abdominal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy frecuente: secreción vaginal

Frecuentes: vaginitis, irritación vulvovaginal, malestar pélvico

Poco frecuente: sensación de sed

Raros: ardor vaginal, prurito, irritación, dolor de estómago, erupción

Desconocida: irritación y sensibilidad local, dermatitis por contacto

Estos eventos adversos se observan raramente debido a que las concentraciones sanguíneas de metronidazol y lidocaína son mucho menores cuando se administran vía intravaginal.

Interacciones:

Debido a la absorción del metronidazol, las siguientes interacciones pueden observarse si se utiliza concomitantemente con los siguientes medicamentos:

Alcohol: intolerancia al alcohol (reacción disulfirámica)

Amiodarona: aumento del riesgo de cardiotoxicidad (prolongación de QT, torsades de pointes, paro cardiaco)

Astemizol y tarfenadina: metronidazol inhibe el metabolismo de estos medicamentos y aumenta sus concentraciones plasmáticas.

Carbamazepina: aumento de la concentración sanguínea de carbamazepina.

Cimetidina: aumento en las concentraciones sanguíneas de metronidazol y riesgo de efectos secundarios neurológicos.

Ciclosporina: aumento de la toxicidad de la ciclosporina

Disulfiram: efectos relacionados con el sistema nervioso central (por ejemplo, reacciones psicóticas).

Fluorouracilo: aumento en las concentraciones sanguíneas de fluorouracilo y toxicidad.

Litio: aumento de la toxicidad de litio.

Anticoagulantes orales: aumento del efecto anticoagulante (aumento del riesgo de hemorragia).

Fenitoína: aumento de las concentraciones sanguíneas de fenitoína, disminución de las concentraciones sanguíneas de metronidazol.

Fenobarbital: disminución de las concentraciones sanguíneas de metronidazol.

Se ha observado interferencia con las concentraciones sanguíneas de enzimas hepáticas, glucosa (método de hexocinasa), teofilina y procainamida durante el tratamiento con metronidazol.

Debido a la absorción del nitrato de miconazol, se pueden observar las siguientes interacciones si se utilizan concomitantemente con los siguientes medicamentos:

Acenocumarol, anisindiona, dicumarol, fenindiona, fenprocumona, warfarina: aumento del riesgo de hemorragia.

Astemizol, cisaprida y terfenadina: el miconazol inhibe el metabolismo de estos medicamentos y aumenta sus concentraciones plasmáticas.

Carbamazepina: disminución del metabolismo de la carbamazepina.

Ciclosporina: aumento del riesgo de toxicidad de la ciclosporina (disfunción renal, colestasia, parestesia).

Fentanilo: aumento de los efectos prolongados de los opioides (depresión del SNC, depresión respiratoria).

Glimepirida: hipoglucemia

Oxibutinina: debido a la inhibición del metabolismo de la oxibutinina, exposición a la oxibutinina y aumento en las concentraciones plasmáticas (resequedad bucal, estreñimiento, cefalea).

Oxicodona: aumento de la concentración plasmática y reducción de la depuración de la oxicodona.

Fenitoína y fosfenitoína: aumento del riesgo de toxicidad de la fenitoína (ataxia, hiperlexia, nistagmo, temblor).

Pimozida: aumento del riesgo de cardiotoxicidad (prolongación de QT, torsades de pointes, paro cardíaco).

Tolterodina: aumento de la biodisponibilidad de tolterodina en personas con deficiencia de la actividad del citocromo P450 2D6.

Trimetrexato: aumento de la toxicidad del trimetrexato (supresión de la médula ósea, disfunción renal y hepática y úlcera gastrointestinal).

Debido a la absorción de la lidocaína, las siguientes interacciones pueden observarse si se utilizan concomitantemente con los siguientes medicamentos:

Productos antiarrítmicos: aumento de la toxicidad de la lidocaína
Cimetidina: disminución de la depuración plasmática de la lidocaína.
Fenitoína o barbitúricos: disminución de las concentraciones plasmáticas de la lidocaína.
Propranolol: disminución de la depuración plasmática de la lidocaína.

Vía de administración: Vaginal

Dosificación y Grupo etario:

No utilizar sin consultar al médico.

Si no lo recomienda el médico de otra forma, se debe insertar un óvulo en la parte superior de la vagina por la noche durante 7 días.

En casos recurrentes, se recomienda la aplicación de un óvulo por la noche durante 14 días.

No se recomienda la administración de del producto durante el periodo menstrual debido al deterioro de la eficacia del medicamento o a las dificultades que se presentan para la administración.

Método de administración

Únicamente para uso intravaginal. Gyneconazol L debe aplicarse en posición de cubito supino, en la parte superior de la vagina.

No debe ingerirse o aplicarse por otras vías.

No utilizar en niños menores de 12 años de edad

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018001592 emitido mediante Acta No. 04 de 2017, numeral 3.1.4.1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017113648

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 04 de 2017 SEM, numeral 3.1.4.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, ya que de la información allegada, tres estudios utilizan la asociación propuesta, uno de los cuales es en voluntarias sanas y los otros dos no tienen grupo comparador por lo tanto no es posible concluir sobre los beneficios y riesgos de la asociación del producto de la referencia.

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

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

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

Forma farmacéutica: Cápsula Blanda de Gelatina

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

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

Advertencias y precauciones: Antes de tomar este producto, el paciente debe informar a su médico si es alérgico a cualquiera de sus ingredientes o si padece de cualquier otra alergia. Este producto puede contener ingredientes inactivos que pueden causar reacciones alérgicas u otros problemas. Evite las bebidas alcohólicas. El paciente debe informar al médico en caso de padecer problemas

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

Se debe tener extrema precaución en pacientes adultos mayores debido a que son más propensos a desarrollar toxicidad gastrointestinal, hepática, renal y en pacientes con cuadros demenciales por deterioro de la transmisión colinérgica. No se debe utilizar Acetaminofén 500 mg, Fenilefrina 10 mg, Clorfeniramina 4 mg y Dextrometorfano 20 mg para la tos crónica o persistente (por ej. fumadores, pacientes con asma y enfisema) o cuando la tos está acompañada por secreción excesiva de moco

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

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

Las potenciales interacciones del Dextrometorfano ocurren más frecuentemente en relación a su metabolismo por el citocromo CYP2D6. Sin embargo, no hay reportes de interacciones entre Dextrometorfano y el uso concomitante con Clorfeniramina. Otros fármacos o sustancias que compiten como sustratos por la

acción de esta enzima puede aumentar o disminuir el metabolismo de estos fármacos. La duloxetine, fluoxetine, venlafaxina y paroxetine pueden aumentar y prolongar sus efectos al inhibir este citocromo. Se puede producir hipotensión, hiperpirexia, náuseas, mioclonias y coma (síndrome serotoninérgico) después de administrar concomitantemente inhibidores de la MAO con el Dextrometorfano. Cuando se coadministran depresores del sistema nervioso central, por ejemplo, alcohol, hipnóticos, sedantes y antidepresivos tricíclicos, con el Dextrometorfano puede presentarse un efecto aditivo.

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

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

Vía de administración: Oral

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

Condición de venta: Venta Libre

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que los argumentos presentados no controvierten los conceptos emitidos por la Sala, por tanto se ratifican los conceptos del Acta No. 12 de 2017 SEMPB, numeral 3.1.6.3., y Acta No. 27 de 2016 SEMPB, numeral 3.1.6.13.

Adicionalmente, la propuesta de ajuste posológico no es racional y no aporta estudios que soporten las ventajas de la asociación en las concentraciones propuestas en las indicaciones solicitadas.

3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1 IBUPROFENO INFUSIÓN 400 mg/100 mL

Expediente : 20140522

Radicado : 20181023195

Fecha : 08/02/2018

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

Composición: Cada 100 mL de Ibuprofeno Infusión contiene 400mg de Ibuprofeno

Forma farmacéutica:

- Unidosis
- Volumen final: 100 mL
- Concentración final: 4 mg / mL

Indicaciones:

El Ibuprofeno Infusión 400mg/100mL está indicado en pacientes adultos y niños mayores de 12 años donde la vía oral es inapropiada para:

- Manejo del dolor leve a moderado y como complemento a la terapia con opioides para el manejo del dolor moderado a severo (10).

- Reducción de la fiebre (10).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ibuprofeno, a los salicilatos o a otros antiinflamatorios no esteroideos. Niños menores de 12 años. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los aines, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Tercer trimestre de embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

Precauciones y advertencias:

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.

Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (aine). La administración concomitante con ácido acetil-salicílico aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal y las complicaciones relacionadas.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a altas dosis (2400 mg diariamente) y en tratamientos en prolongados lapsos de tiempo, puede estar asociado a un pequeño incremento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto o falla del miocardio).

No obstante, estudios epidemiológicos no sugieren que las bajas dosis de ibuprofeno (ejemplo < 1200 mg/día) están asociados con el incremento del riesgo del infarto en el miocardio.

Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo.

Adminístrese con precaución en mayores de 60 años ya que sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs y concretamente hemorragias y perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales; pacientes con

insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal leve o moderada. A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Manténgase fuera del alcance de los niños.

Adminístrese con precaución en desordenes de la coagulación, enfermedad cardiovascular, falla renal o que estén recibiendo anticoagulantes cumarínicos.

Se debe tener una precaución especial con aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales cumarínicos (por ejemplo warfarina), los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico, los corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

No se debe sobrepasar la dosis máxima de 1200 mg. Se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos. Pacientes con riesgo o manifestaciones de alteraciones gastrointestinales por el uso de aines, pueden presentar reacciones adversas serias o fatales gastrointestinales incluyendo hemorragia. Se debe administrar con precaución y con control médico. Cuando ocurre sangrado gastrointestinal o úlceras, en pacientes que reciben ibuprofeno, se debe suspender el tratamiento y consultar a su médico.

El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y a otros analgésicos o AINEs.

Se ha observado en algunos casos retención hidrosalina tras la administración de ibuprofeno tras la administración de ibuprofeno por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión.

Como con otros aines, la administración por largo tiempo de ibuprofeno tiene incidencia en la necrosis renal papilar y otros cambios patológicos renales. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los cuales 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 dosis-dependiente en la formación de prostaglandinas y secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, lo cual puede precipitar una

descompensación renal manifiesta. Los pacientes con el mayor riesgo a esta reacción son aquellos con función renal afectada, falla cardíaca, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ancianos. Ante la suspensión del tratamiento con aines, usualmente se presenta la recuperación del estado pretratamiento.

Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardíaca congestiva e isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebro-vascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación. El ibuprofeno al igual que otros aines puede prolongar el tiempo de hemorragia por lo que debe ser utilizado con precaución en pacientes con alteraciones de la coagulación sanguínea o en tratamiento con anticoagulantes. Debe administrarse con precaución en pacientes con colitis ulcerativa, o enfermedad de Crohn, debido a que podría exacerbar estas patologías. En pacientes con antecedentes isquémicos que estén en tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetil salicílico de liberación rápida, se debe espaciar la toma de los dos medicamentos, con el fin de evitar la atenuación del efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico.

En caso de deshidratación debe asegurarse una ingesta de líquidos. En especial en niños con una deshidratación grave, el ibuprofeno puede actuar como factor desencadenante de una insuficiencia renal. En pacientes con porfiria intermitente aguda debe evaluarse el estricto riesgo beneficio.

Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución. Se han observado en raras ocasiones alteraciones oftalmológicas. Es recomendable en caso de presentarse, interrumpir el tratamiento y asistir al médico. No se debe tomar ibuprofeno al mismo tiempo que otros antiinflamatorios al mismo tiempo, si se requiere debe ser bajo estricto control médico. Los aines pueden producir una elevación de los parámetros de la función hepática. Se desconoce el papel del ibuprofeno en el empeoramiento de la varicela por lo que no se recomienda su uso.

En pacientes sometidos a cirugía mayor se requiere estricto control médico.

No se recomienda el uso de ibuprofeno en pacientes con consumo de habitual de alcohol moderado (3 o más bebidas al día).

Interferencias con pruebas diagnósticas:

- Tiempo de hemorragia: hasta 1 día después de suspender el tratamiento.
- Concentración de glucosa en sangre: puede disminuir
- Aclaramiento de creatinina: puede disminuir
- Hematocrito o hemoglobina: puede disminuir
- Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico, creatinina y potasio: pueden aumentar.
- Pruebas de función hepática: incremento de valores de transaminasas.
- Sorbitol: los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Embarazo, Lactancia y fertilidad: existe riesgo aumentado de aborto, malformación cardíaca y gastrosquisis después de utilizar inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo, en relación con la dosis y duración. No se deberá administrar ibuprofeno durante el primer y segundo trimestre del embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

Al feto: en el tercer trimestre de embarazo: Está contraindicado.

- Toxicidad cardio-pulmonar con cierre prematuro del ductus arterioso persistente e hipertensión pulmonar.
- Disfunción renal, que puede progresar a falla renal con oligohidramnios.

Madre: al final del embarazo: Posible prolongación del tiempo de sangrado y efecto antiagregante, que puede producirse incluso a dosis muy bajas, inhibición de contracciones uterinas, que daría lugar a un retraso o prolongación del parto.

Lactancia: el ibuprofeno aparece en muy pequeñas concentración en leche materna, se debe evaluar riesgo beneficio.

Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinas: debe ser utilizado con precaución en pacientes que requieran atención, y se haya observado somnolencia, vértigo o depresión durante el tratamiento.

El ibuprofeno puede inhibir la agregación plaquetaria, los signos de sangrado deben ser monitoreados. Las soluciones de ibuprofeno pueden irritar los tejidos;

por lo tanto, debe ser administrado cuidadosamente para evitar la extravasación. El ibuprofeno es conocido a desplazar la bilirrubina de los sitios de unión con la albumina y debe ser usado con precaución en pacientes con un nivel elevado de bilirrubina total.

Reacciones adversas:

Trastornos cardiacos: muy raros: insuficiencia cardiaca

Trastornos de la sangre y sistema linfático: raro: leucopenia. Muy raro: trombocitopenia, anemia aplásica y anemia hemolítica.

Trastornos del sistema nervioso: frecuentes: cefalea. Muy raros: meningitis aséptica Trastornos oculares: poco frecuentes: alteraciones visuales (visión borrosa, disminución espontanea, disminución de la agudeza visual o cambios en la percepción del color que remiten de forma espontánea). Raro: ambliopía tóxica.

Trastorno del oído y del laberinto: frecuentes: tinnitus. Poco frecuentes: alteraciones auditivas.

Trastornos gastrointestinales: frecuentes: dispepsia, pirosis, diarrea, náuseas, vomito. Poco frecuentes: hemorragias (melenas, hematemesis), úlcera gástrica o duodenal. Raros: perforaciones gastrointestinales.

Trastornos renales y urinarios: raros: toxicidad renal, al igual que con otros AINES, tras el tratamiento prolongado con ibuprofeno se ha observado en algunos casos, nefritis aguda intersticial con hematuria, proteinuria y ocasionalmente síndrome nefrótico, falla renal aguda, azoemia, hematuria, necrosis papilar renal.

Trastorno de la piel y tejido subcutáneo: muy raros: eritema cutáneo.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Raro: rigidez de cuello.

Trastornos vasculares: raros: edema. Muy raros: hipertensión.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: frecuentes: Cansancio.

Trastornos del sistema inmunológico: las reacciones anafilácticas o anafilactoides ocurren normalmente en pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos.

Reacciones de hipersensibilidad: frecuentes: exantemas y picores. Poco frecuentes: asma, rinitis, urticaria y reacciones alérgicas. Raras: broncoespasmo en pacientes predispuestos, disnea, angioedema. Muy raras: síndrome de Stevens- Johnson, eritema multiforme y necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos hepato biliares: raros: hepatotoxicidad, ictericia, alteración de la función.

Trastornos psiquiátricos: poco frecuentes: somnolencia, insomnio, ligera inquietud. Raros: reacciones de tipo psicótico y depresión

Interacciones:

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

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

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

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

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

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

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

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

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis: 200 - 400 mg Indicación: Antipirético y Analgésico.	
Adultos	Niños mayores de 12 años
Administrar 400 mg por vía intravenosa seguidos por 400 mg cada 6 a 8 horas o de 100 mg a 200 mg cada 4 horas según sea necesario, sin sobrepasar la dosis diaria máxima de 1200 mg.	Administrar 10 mg/kg por vía intravenosa sin exceder 400 mg de ibuprofeno por administración cada 6 a 8 horas o de 100 mg a 200 mg cada 4 horas según sea necesario, sin sobrepasar la dosis diaria máxima de 1200 mg
En los ensayos clínicos revisados, el producto de referencia es administrado por vía intravenosa durante 30 minutos y en estudios de fase IV ha sido bien tolerado cuando se administra en un periodo de 5 a 10 minutos.	

Condición de venta: Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de la nueva concentración

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

Composición: Cada 100 mL de Ibuprofeno Infusión contiene 400mg de Ibuprofeno

Forma farmacéutica:

- Unidosis
- Volumen final: 100 mL
- Concentración final: 4 mg / mL

Indicaciones:

El Ibuprofeno Infusión 400mg/100mL está indicado en pacientes adultos y niños mayores de 12 años donde la vía oral es inapropiada para:

- Manejo del dolor leve a moderado y como complemento a la terapia con opioides para el manejo del dolor moderado a severo.
- Reducción de la fiebre.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ibuprofeno, a los salicilatos o a otros antiinflamatorios no esteroides. Niños menores de 12 años. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a los aines, úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática severa. Tercer trimestre de embarazo. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Falla cardíaca severa. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario).

Precauciones y advertencias:

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras.

Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (aine). La administración concomitante con ácido acetil-salicílico aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal y las complicaciones relacionadas.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a altas dosis (2400 mg diariamente) y en tratamientos en prolongados lapsos de tiempo, puede estar asociado a un pequeño incremento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto o falla del miocardio).

No obstante, estudios epidemiológicos no sugieren que las bajas dosis de ibuprofeno (ejemplo < 1200 mg/día) están asociados con el incremento del riesgo del infarto en el miocardio.

Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo.

Adminístrese con precaución en mayores de 60 años ya que sufren una mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs y concretamente hemorragias y perforación gastrointestinales, que pueden ser mortales; pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal leve o moderada. A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. Manténgase fuera del alcance de los niños.

Adminístrese con precaución en desordenes de la coagulación, enfermedad cardiovascular, falla renal o que estén recibiendo anticoagulantes cumarínicos.

Se debe tener una precaución especial con aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales cumarínicos (por ejemplo warfarina), los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico, los corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

No se debe sobrepasar la dosis máxima de 1200 mg Se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos. Pacientes con riesgo o manifestaciones de alteraciones gastrointestinales por el uso de aines, pueden presentar reacciones adversas serias o fatales gastrointestinales incluyendo hemorragia. Se debe administrar con precaución y con control médico. Cuando ocurre sangrado

gastrointestinal o úlceras, en pacientes que reciben ibuprofeno, se debe suspender el tratamiento y consultar a su médico.

El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y a otros analgésicos o aines.

Se ha observado en algunos casos retención hidrosalina tras la administración de ibuprofeno por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión.

Como con otros aines, la administración por largo tiempo de ibuprofeno tiene incidencia en la necrosis renal papilar y otros cambios patológicos renales. También se ha observado toxicidad renal en pacientes en los cuales 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 dosis-dependiente en la formación de prostaglandinas y secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, lo cual puede precipitar una descompensación renal manifiesta. Los pacientes con el mayor riesgo a esta reacción son aquellos con función renal afectada, falla cardíaca, disfunción hepática, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ancianos. Ante la suspensión del tratamiento con aines, usualmente se presenta la recuperación del estado pretratamiento.

Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardíaca congestiva e isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebro-vascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación. El ibuprofeno al igual que otros aines puede prolongar el tiempo de hemorragia por lo que debe ser utilizado con precaución en pacientes con alteraciones de la coagulación sanguínea o en tratamiento con anticoagulantes. Debe administrarse con precaución en pacientes con colitis ulcerativa, o enfermedad de Crohn, debido a que podría exacerbar estas patologías. En pacientes con antecedentes isquémicos que estén en tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetil salicílico de liberación rápida, es debe espaciar la toma de los dos medicamentos, con el fin de evitar la atenuación del efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico.

En caso de deshidratación debe asegurarse una ingesta de líquidos. En especial en niños con una deshidratación grave, el ibuprofeno puede actuar

como factor desencadenante de una insuficiencia renal. En pacientes con porfiria intermitente aguda debe evaluarse el estricto riesgo beneficio.

Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución. Se han observado en raras ocasiones alteraciones oftalmológicas. Se recomienda en caso de presentarse, interrumpir el tratamiento y asistir al médico. No se debe tomar ibuprofeno al mismo tiempo que otros antiinflamatorios al mismo tiempo, si se requiere debe ser bajo estricto control médico. Los aines pueden producir una elevación de los parámetros de la función hepática. Se desconoce el papel del ibuprofeno en el empeoramiento de la varicela por lo que no se recomienda su uso.

En pacientes sometidos a cirugía mayor se requiere estricto control médico.

No se recomienda el uso de ibuprofeno en pacientes con consumo de habitual de alcohol moderado (3 o más bebidas al día).

Interferencias con pruebas diagnósticas:

- **Tiempo de hemorragia:** hasta 1 día después de suspender el tratamiento.
- **Concentración de glucosa en sangre:** puede disminuir
- **Aclaramiento de creatinina:** puede disminuir
- **Hematocrito o hemoglobina:** puede disminuir
- **Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico, creatinina y potasio:** pueden aumentar.
- **Pruebas de función hepática:** incremento de valores de transaminasas.
- **Sorbitol:** los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Embarazo, Lactancia y fertilidad: existe riesgo aumentado de aborto, malformación cardíaca y gastrosquisis después de utilizar inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al principio del embarazo, en relación con la dosis y duración. No se deberá administrar ibuprofeno durante el primer y segundo trimestre del embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

Al feto: en el tercer trimestre de embarazo: Está contraindicado.

- Toxicidad cardio-pulmonar con cierre prematuro del ductus arterioso persistente e hipertensión pulmonar.
- Disfunción renal, que puede progresar a falla renal con oligohidramnios.

Madre: al final del embarazo: Posible prolongación del tiempo de sangrado y efecto antiagregante, que puede producirse incluso a dosis muy bajas, inhibición de contracciones uterinas, que daría lugar a un retraso o prolongación del parto.

Lactancia: el ibuprofeno aparece en muy pequeñas concentración en leche materna, se debe evaluar riesgo beneficio.

Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinas: debe ser utilizado con precaución en pacientes que requieran atención, y se haya observado somnolencia, vértigo o depresión durante el tratamiento.

El ibuprofeno puede inhibir la agregación plaquetaria, los signos de sangrado deben ser monitoreados. Las soluciones de ibuprofeno pueden irritar los tejidos; por lo tanto, debe ser administrado cuidadosamente para evitar la extravasación. El ibuprofeno es conocido a desplazar la bilirrubina de los sitios de unión con la albumina y debe ser usado con precaución en pacientes con un nivel elevado de bilirrubina total.

Reacciones adversas:

Trastornos cardiacos: muy raros: insuficiencia cardiaca

Trastornos de la sangre y sistema linfático: raro: leucopenia. Muy raro: trombocitopenia, anemia aplásica y anemia hemolítica.

Trastornos del sistema nervioso: frecuentes: cefalea. Muy raros: meningitis aséptica
Trastornos oculares: poco frecuentes: alteraciones visuales (visión borrosa, disminución espontanea, disminución de la agudeza visual o cambios en la percepción del color que remiten de forma espontánea). Raro: ambliopía tóxica.

Trastorno del oído y del laberinto: frecuentes: tinnitus. Poco frecuentes: alteraciones auditivas.

Trastornos gastrointestinales: frecuentes: dispepsia, pirosis, diarrea, náuseas, vomito. Poco frecuentes: hemorragias (melenas, hematemesis), úlcera gástrica o duodenal. Raros: perforaciones gastrointestinales.

Trastornos renales y urinarios: raros: toxicidad renal, al igual que con otros AINES, tras el tratamiento prolongado con ibuprofeno se ha observado en algunos casos, nefritis aguda intersticial con hematuria, proteinuria y ocasionalmente síndrome nefrótico, falla renal aguda, azoemia, hematuria, necrosis papilar renal.

Trastorno de la piel y tejido subcutáneo: muy raros: eritema cutáneo.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Raro: rigidez de cuello.

Trastornos vasculares: raros: edema. Muy raros: hipertensión.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: frecuentes: Cansancio.

Trastornos del sistema inmunológico: las reacciones anafilácticas o anafilactoides ocurren normalmente en pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y a otros antiinflamatorios no esteroideos.

Reacciones de hipersensibilidad: frecuentes: exantemas y picores. Poco frecuentes: asma, rinitis, urticaria y reacciones alérgicas. Raras: broncoespasmo en pacientes predispuestos, disnea, angioedema. Muy raras: síndrome de Stevens- Johnson, eritema multiforme y necrólisis epidérmica toxica.

Trastornos hepatobiliares: raros: hepatotoxicidad, ictericia, alteración de la función.

Trastornos psiquiátricos: poco frecuentes: somnolencia, insomnio, ligera inquietud. Raros: reacciones de tipo psicótico y depresión

Interacciones:

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

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

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

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

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

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

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

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

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis: 200 - 400 mg Indicación: Antipirético y Analgésico.	
Adultos	Niños mayores de 12 años
Administrar 400 mg por vía intravenosa seguidos por 400 mg cada 6 a 8 horas o de 100 mg a 200 mg cada 4 horas según sea necesario, sin sobrepasar la dosis diaria máxima de 1200 mg.	Administrar 10 mg/kg por vía intravenosa sin exceder 400 mg de ibuprofeno por administración cada 6 a 8 horas o de 100 mg a 200 mg cada 4 horas según sea necesario, sin sobrepasar la dosis diaria máxima de 1200 mg
En los ensayos clínicos revisados, el producto de referencia es administrado por vía intravenosa durante 30 minutos y en estudios de fase IV ha sido bien tolerado cuando se administra en un periodo de 5 a 10 minutos.	

Condición de venta: Uso Institucional

Norma farmacológica: 19.4.0.0.N10

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

3.1.5.2 NITYR COMPRIMIDOS 2 mg NITYR COMPRIMIDOS 5 mg NITYR COMPRIMIDOS 10 mg

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

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

Forma farmacéutica: Comprimido

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

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

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

Las madres que reciben Nitisinona no deben amamantar.

Precauciones y advertencias:

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

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

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

- Grados variables de discapacidad intelectual y retraso en el desarrollo. En aquellos pacientes tratados con Nityr que muestran un cambio abrupto en el

estado neurológico, realice una evaluación de laboratorio clínico que incluya la medición de los niveles plasmáticos de tirosina.

- Placas hiperqueratósicas dolorosas en las plantas y las palmas.

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

2. Leucopenia y Trombocitopenia severa

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

Reacciones adversas:

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

Los pacientes con HT-1 tienen un mayor riesgo de desarrollar crisis porfíricas, neoplasias hepáticas e insuficiencia hepática que requieren un trasplante hepático. Estas complicaciones de HT-1 se observaron en pacientes tratados con Nitisinona

durante una mediana de 22 meses durante el ensayo clínico (trasplante hepático 13%, insuficiencia hepática 7%, neoplasias hepáticas malignas 5%, neoplasias hepáticas benignas 3%, porfiria 1%).

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

Interacciones:

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

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

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

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

3.1.6. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1 CLINDAMICINA + CLOTRIMAZOL

Expediente : 20140850
Radicado : 20181028056
Fecha : 15/02/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada 100g contiene Clindamicina 1% + Clotrimazol 2%

Forma farmacéutica: Crema Vaginal

Indicaciones: Tratamiento del flujo vaginal anormal, secundario a infecciones vaginales como la vaginosis bacteriana y la candidiasis vulvovaginal simple o de etiología mixta.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida o sospechada a cualquiera de los componentes de esta crema, incluidos derivados azoles, lincomicina o clindamicina.
- Antecedentes de enfermedad gastrointestinal, especialmente colitis ulcerativa, enteritis regional o colitis asociada a antibióticos (la clindamicina administrada en forma sistémica y tópica puede causar diarrea y rara vez la administración tópica puede causar colitis, incluyendo colitis pseudomembranosa; el uso vaginal puede potencialmente empeorar estas condiciones).
- No se debe usar este medicamento si la paciente tiene dolor abdominal, fiebre o flujo vaginal maloliente, ya que puede existir una condición más seria, a menos que lo indique el médico.
- No se debe usar este medicamento si la paciente experimenta prurito vaginal o malestar por primera vez, a menos que lo indique el médico.
- Se contraindica el consumo de alcohol hasta durante 72 horas posteriores a la administración.

Precauciones y advertencias:

- Se recomienda la abstinencia sexual durante el tratamiento para evitar una dilución de la dosis, lo que podría causar una menor eficacia de la medicación y una recaída de la infección.
- La base oleosa de esta crema puede debilitar el látex de los condones y diafragmas durante un periodo de hasta 5 días posteriores al uso, por lo cual se recomienda abstenerse de tener relaciones sexuales hasta cinco días después de finalizado.
- Las duchas vaginales pueden aumentar el riesgo de recaída, además no hay información que apoye el uso de duchas para el tratamiento o alivio de los síntomas.
- Se han notificado casos de diarrea, diarrea sanguinolenta y colitis (incluida la colitis pseudomembranosa) con el uso de clindamicina oral y administrada parenteralmente, así como con formulaciones tópicas (dérmicas y vaginales) de clindamicina. La aparición de síntomas de colitis pseudomembranosa puede ocurrir durante o después del tratamiento antimicrobiano.
- El preparado contiene ingredientes que causan ardor e irritación del ojo. En caso de contacto accidental con el ojo, enjuáguese con grandes cantidades de agua corriente.
- Se recomienda evitar el uso de otros productos vaginales, como tampones, durante el tratamiento con este producto.
- Lavarse las manos inmediatamente antes y después de la administración vaginal.
- Cumplir con el tratamiento completo, inclusive durante la menstruación.
- Utilizar medidas higiénicas para ayudar a curar la infección y prevenir la reinfección, por ejemplo, utilizar ropa interior de algodón fresca y lavada, en vez de ropa sintética.
- El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en caso de que el paciente experimente algún episodio de sensación de quemazón vulvar, irritación o erupciones cutáneas.

Advertencias:

- Se absorbe sistémicamente hasta el 8% de la clindamicina vaginal y pequeñas cantidades del clotrimazol; la clindamicina sistémica cruza la placenta. Los estudios utilizando clindamicina y aquellos utilizando clotrimazol, en el segundo o tercer trimestre de la gestación no mostraron efectos adversos en el feto; no hay información adecuada sobre su uso durante el primer trimestre. Categoría B de la FDA para la gestación.
- La clindamicina sistémica se distribuye en la leche materna. No se han documentado problemas en humanos. No se sabe si la clindamicina vaginal o el clotrimazol vaginal se distribuye en la leche materna. Utilizar con precaución.

- No hay información disponible sobre la relación de la edad con los efectos de la clindamicina o clotrimazol vaginal en pacientes pediátricos. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de su empleo en esta población.
- No hay información disponible sobre la relación de la edad con los efectos de la clindamicina vaginal en pacientes geriátricos.

Reacciones adversas:

Clindamicina vaginal:

- Pueden ocurrir efectos colaterales sistémicos ya que se absorbe sistémicamente hasta el 8% de la dosis vaginal. Rara vez ha ocurrido colitis pseudomembranosa con el uso tópico de la clindamicina. No ha sido reportada con la administración vaginal.
- Frecuente: Cervicitis, vaginitis o prurito vulvovaginal, primariamente debido a *Candida albicans* (prurito en la vagina o área genital; dolor durante el coito; flujo vaginal espeso blanco sin o con leve olor). Incidencia de 33% en pacientes gestantes y 16% en pacientes no gestantes.
- Poco frecuente: Efectos sobre el sistema nervioso central (mareos; cefalea); disturbios gastrointestinales (diarrea; náusea o vómitos; dolor o cólico estomacal).
- Rara: Hipersensibilidad (ardor, escozor, enrojecimiento, exantema, hinchazón u otros signos de irritación de la piel que no estaban presentes antes de la terapia).

Clotrimazol vaginal:

- Ocasionalmente ocurre ardor leve.
- Rara vez se presenta erupción cutánea, prurito, irritación vulvar, cólico abdominal bajo, distensión abdominal, calambres leves, dolor vaginal durante el coito, dispareunia y un ligero aumento de la frecuencia urinaria.
- También se ha reportado ardor o irritación en la pareja sexual.
- Con la crema vaginal se ha reportado ardor vaginal, eritema, irritación y cistitis intercurrente.

Interacciones: No se han reportado interacciones medicamentosas tras la aplicación vaginal de ambos compuestos.

Vía de administración: Vaginal

Dosificación y Grupo etario: Administración y Posología:

- Aplicar 5 gr de crema vaginal con la ayuda de un aplicador, preferentemente por la noche, antes de acostarse, con el fin de favorecer la acción local y la absorción vaginal.

- En caso de omitir una dosis, aplicar tan pronto como sea posible, a menos si está casi en el momento de la siguiente dosis programada.
- Consultar con el médico si no hay mejoría en pocos días.
- Consultar con el médico después del tratamiento de la vaginosis bacteriana para asegurarse de que la infección ha sido tratada adecuadamente.

Grupo Etario: Adolescentes y mujeres adultas no embarazadas o durante el segundo o tercer trimestre de gestación.

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
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181028056

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 100g contiene Clindamicina 1% + Clotrimazol 2%

Forma farmacéutica: Crema Vaginal

Indicaciones: Infecciones vaginales mixtas producidas por hongos y bacterias sensibles a los componentes.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida o sospechada a cualquiera de los componentes de esta crema, incluidos derivados azoles, lincomicina o clindamicina.
- Antecedentes de enfermedad gastrointestinal, especialmente colitis ulcerativa, enteritis regional o colitis asociada a antibióticos (la clindamicina administrada en forma sistémica y tópica puede causar diarrea y rara vez la administración tópica puede causar colitis, incluyendo colitis pseudomembranosa; el uso vaginal puede potencialmente empeorar estas condiciones).

- No se debe usar este medicamento si la paciente tiene dolor abdominal, fiebre o flujo vaginal maloliente, ya que puede existir una condición más seria, a menos que lo indique el médico.
- No se debe usar este medicamento si la paciente experimenta prurito vaginal o malestar por primera vez, a menos que lo indique el médico.

Precauciones y advertencias:

- Se recomienda la abstinencia sexual durante el tratamiento para evitar una dilución de la dosis, lo que podría causar una menor eficacia de la medicación y una recaída de la infección.
- La base oleosa de esta crema puede debilitar el látex de los condones y diafragmas durante un periodo de hasta 5 días posteriores al uso, por lo cual se recomienda abstenerse de tener relaciones sexuales hasta cinco días después de finalizado.
- Las duchas vaginales pueden aumentar el riesgo de recaída, además no hay información que apoye el uso de duchas para el tratamiento o alivio de los síntomas.
- Se han notificado casos de diarrea, diarrea sanguinolenta y colitis (incluida la colitis pseudomembranosa) con el uso de clindamicina oral y administrada parenteralmente, así como con formulaciones tópicas (dérmicas y vaginales) de clindamicina. La aparición de síntomas de colitis pseudomembranosa puede ocurrir durante o después del tratamiento antimicrobiano.
- El preparado contiene ingredientes que causan ardor e irritación del ojo. En caso de contacto accidental con el ojo, enjuáguese con grandes cantidades de agua corriente.
- Se recomienda evitar el uso de otros productos vaginales, como tampones, durante el tratamiento con este producto.
- Lavarse las manos inmediatamente antes y después de la administración vaginal.
- Cumplir con el tratamiento completo, inclusive durante la menstruación.
- Utilizar medidas higiénicas para ayudar a curar la infección y prevenir la reinfección, por ejemplo, utilizar ropa interior de algodón fresca y lavada, en vez de ropa sintética.
- El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en caso de que el paciente experimente algún episodio de sensación de quemazón vulvar, irritación o erupciones cutáneas.

Advertencias:

- Se absorbe sistémicamente hasta el 8% de la clindamicina vaginal y pequeñas cantidades del clotrimazol; la clindamicina sistémica cruza la placenta. Los estudios utilizando clindamicina y aquellos utilizando clotrimazol, en el segundo o tercer trimestre de la gestación no mostraron efectos adversos en el feto; no hay información adecuada sobre su uso durante el primer trimestre. Categoría B de la FDA para la gestación.
- La clindamicina sistémica se distribuye en la leche materna. No se han documentado problemas en humanos. No se sabe si la clindamicina vaginal o el clotrimazol vaginal se distribuye en la leche materna. Utilizar con precaución.
- No hay información disponible sobre la relación de la edad con los efectos de la clindamicina o clotrimazol vaginal en pacientes pediátricos. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de su empleo en esta población.
- No hay información disponible sobre la relación de la edad con los efectos de la clindamicina vaginal en pacientes geriátricos.

Reacciones adversas:

Clindamicina vaginal:

- Pueden ocurrir efectos colaterales sistémicos ya que se absorbe sistémicamente hasta el 8% de la dosis vaginal. Rara vez ha ocurrido colitis pseudomembranosa con el uso tópico de la clindamicina. No ha sido reportada con la administración vaginal.
- Frecuente: Cervicitis, vaginitis o prurito vulvovaginal, primariamente debido a *Candida albicans* (prurito en la vagina o área genital; dolor durante el coito; flujo vaginal espeso blanco sin o con leve olor). Incidencia de 33% en pacientes gestantes y 16% en pacientes no gestantes.
- Poco frecuente: Efectos sobre el sistema nervioso central (mareos; cefalea); disturbios gastrointestinales (diarrea; náusea o vómitos; dolor o cólico estomacal).
- Rara: Hipersensibilidad (ardor, escozor, enrojecimiento, exantema, hinchazón u otros signos de irritación de la piel que no estaban presentes antes de la terapia).

Clotrimazol vaginal:

- Ocasionalmente ocurre ardor leve.
- Rara vez se presenta erupción cutánea, prurito, irritación vulvar, cólico abdominal bajo, distensión abdominal, calambres leves, dolor vaginal durante el coito, dispareunia y un ligero aumento de la frecuencia urinaria.
- También se ha reportado ardor o irritación en la pareja sexual.
- Con la crema vaginal se ha reportado ardor vaginal, eritema, irritación y cistitis intercurrente.

Interacciones: No se han reportado interacciones medicamentosas tras la aplicación vaginal de ambos compuestos.

Vía de administración: Vaginal

Dosificación y Grupo etario: Administración y Posología:

- Aplicar 5 gr de crema vaginal con la ayuda de un aplicador, preferentemente por la noche, antes de acostarse, con el fin de favorecer la acción local y la absorción vaginal.
- En caso de omitir una dosis, aplicar tan pronto como sea posible, a menos si está casi en el momento de la siguiente dosis programada.
- Consultar con el médico si no hay mejoría en pocos días.
- Consultar con el médico después del tratamiento de la vaginosis bacteriana para asegurarse de que la infección ha sido tratada adecuadamente.

Grupo Etario: Adolescentes y mujeres adultas no embarazadas o durante el segundo o tercer trimestre de gestación.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 13.3.1.0.N40

Adicionalmente, la Sala considera que la información para prescribir debe ajustarse al presente concepto.

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

3.1.6.2 SAMYR

Expediente : 20140853
Radicado : 20181028073
Fecha : 15/02/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada Tableta gastro resistente contiene 500mg de Ademetionina

Forma farmacéutica: Tabletas gastro-resistente

Indicaciones: Ademetionina está indicada para el tratamiento de adultos con:

- Colestasis intrahepática en estados precirróticos, (insuficiencia hepática, hepatitis, esteatohepatitis, fibrosis).
- Esteatosis Hepática – Hígado Graso
- Cirrosis Hepática
- Colestasis intrahepática del embarazo.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes de la fórmula.
- Pacientes con defectos genéticos que afecten el ciclo de la metionina y/o causen homocisteinuria y/o hiperhomocisteinemia (por ejemplo deficiencia de metionina beta-sintasa, defecto en el metabolismo de Vitamina B12).

Precauciones y advertencias:

Se deben monitorizar los niveles de amonio en pacientes pre-cirróticos y cirróticos con hiperamonemia y que se encuentren en tratamiento con ademetionina oral.

Debido a que las deficiencias de vitamina B12 y folato pueden disminuir los niveles de ademetionina, los pacientes en riesgo (anemia, enfermedad hepática, embarazo o deficiencia de vitaminas potenciales por otras enfermedades o hábitos alimenticios como por ejemplo veganos) debe contar con pruebas sanguíneas para verificar los niveles plasmáticos. Si se encuentra una deficiencia se recomienda el tratamiento con vitamina B12 y/o folato antes o de manera concomitante con la administración de ademetionina.

Algunos pacientes pueden experimentar mareo cuando se encuentran en tratamiento con ademetionina, por lo que se recomienda advertir al paciente que no maneje u opere maquinaria durante el tratamiento hasta estar seguros de que el tratamiento no afecta su capacidad de llevar a cabo tales actividades.

No se recomienda el empleo de ademetionina en pacientes con enfermedad bipolar. Ha habido reportes de pacientes que cambian de un estado depresivo a hipomanía o manía cuando están en tratamiento con ademetionina. Hay un solo

reporte en la literatura de síndrome serotoninérgico en un paciente que tomó ademetonina y clomipramina. Aunque se postula una interacción potencial, se recomienda precaución al administrar ademetonina concomitantemente con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos (como clomipramina), así compuestos herbales o de venta libre(OTC) que contengan triptófano.

Interferencia con inmuno-ensayos de homocisteína.

La ademetonina interfiere con inmuno-ensayos de homocisteína que pueden mostrar niveles falsamente elevados de homocisteína en pacientes tratados con ademetonina. Por lo tanto, en pacientes tratados con ademetonina, se recomienda el uso de métodos no inmunológicos para medir homocisteína en plasma.

Reacciones adversas:

- En estudios clínicos más de 2100 pacientes fueron expuestos a ademetonina. Los eventos adversos más frecuentemente reportados con tratamiento de ademetonina fueron dolor de cabeza, diarrea y náusea.

Los siguientes efectos adversos se han observado con las frecuencias que se indican a continuación durante los estudios clínicos usando ademetonina (n=2115) y de reportes espontáneos.

Las reacciones adversas se enumeran por la clasificación Sistema Órgano. Las frecuencias se definen utilizando la siguiente convención: Muy común ($\geq 1/10000$, $<1/1000$) y muy raro ($<1/10000$).

MEdDRA- clasificación sistema órgano	Frecuencia	Reacciones adversas
Desordenes Gastro- Intestinales	Común	Dolor abdominal diarrea, náusea
	Poco Común	Boca seca, dispepsia, flatulencia, dolor gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal, desorden gastrointestinal, vómito
	Raro	Distensión abdominal, esofagitis.
Desordenes	Poco Común	Astenia, edema, pirexia, escalofríos **,

Generales	Raro	Malestar
	Poco Común	Hipersensibilidad, reacciones anafilactoides o anafilácticas (por ejemplo, enrojecimiento, disnea, broncoespasmo, dolor de espalda, molestias en el pecho, alteraciones en la presión sanguínea (hipotensión, hipertensión) o en el pulso (taquicardia o bradicardia) **
Desordenes del sistema inmune		
Infecciones	Poco Común	Infecciones del tracto urinario
Desordenes de músculo esquelético y de tejido conectivo	Poco Común	Artralgia, espasmos musculares
Desordenes del sistema nervioso	Común	Dolor de Cabeza
	Poco Común	Mareos parestesias, disgeusia**
Desordenes Psiquiátricos	Común	Ansiedad, insomnio
	Poco Común	Agitación, estado confuso
Desordenes respiratorios torácicos y mediastinales	Poco Común	Edema laríngeo**
Desordenes de la piel y del tejido subcutáneo	Común	Prurito
	Poco Común	Hiperhidrosis, angioedema, ** reacciones alérgicas en la piel como por ejemplo (rash, prurito, urticaria eritema) **.
Desordenes Vasculares	Poco Común	Sofocos, hipotensión, flebitis.

**Reacciones adversas de notificaciones espontaneas que no han sido observadas en los ensayos clínicos, se han atribuido a frecuencias “poco comunes” debido a que el límite superior del 95% del intervalo de confianza la frecuencia estimada no es mayor a 3/x; donde x=2115 (número total de individuos observados en ensayos clínicos)

Interacciones:

Se ha reportado síndrome serotoninérgico en un paciente que tomó ademetionina y clomipramina. Por lo tanto, aunque se ha postulado una potencial interacción, se recomienda precaución cuando se administre ademetionina de manera conjunta con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos (como la clomipramina), así como compuestos herbales o de venta libre (OTC) que contengan triptófano.

- Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio.

Debido a que las deficiencias de vitamina B12 y folato pueden disminuir los niveles de ademetionina, los pacientes en riesgo (anemia, enfermedad hepática, embarazo o deficiencias potenciales por otras enfermedades o hábitos alimenticios como por ejemplo veganos) deben contar con pruebas sanguíneas para verificar niveles plasmáticos. Si se encuentra una deficiencia se recomienda el tratamiento con Vitamina B12 y /o folato antes o de manera concomitante con la administración de ademetionina.

- Interferencia con inmunoensayos de homocisteína.

La ademetionina interfiere con inmunoensayos de homocisteína que pueden mostrar niveles falsamente elevados de homocisteína en pacientes tratados con ademetionina. Por lo tanto, en pacientes tratados con ademetionina, se recomienda el uso de métodos no inmunológicos para medir homocisteína en plasma.

- Precauciones en relación a efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad.

Estudios de toxicología se realizaron tanto en dosis única como en dosis repetidas en múltiples modelos animales incluyendo ratón, rata, hámster y perros de ambos sexos por vía oral, subcutánea, intravenosa e intramuscular.

Las pruebas de toxicidad a dosis repetida indican que el riñón es el órgano diana en la rata y el hámster y en mucho menor medida en el perro. Posiblemente el testículo es un órgano diana adicional en la rata. No se observaron otros cambios significativos en los órganos corporales. Los estudios de toxicidad de dosis única y de dosis repetidas durante 104 semanas en toxicidad reproductiva y mutagenicidad, no demostraron ningún signo de efecto tóxico.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
Administración y Posología:

Para una mejor absorción de la ademetonina y un efecto terapéutico completo, se debe ingerir la tableta en ayunas.

- **Colestasis Intrahepática:**

Terapia Inicial: La dosis recomendada es de 10-25mg/kg/día. La dosis habitual de inicio es de 400-800 mg/día, la dosis no debe exceder de los 1600mg/día.

Terapia de mantenimiento: de 500 a 1600 mg/día

- **Ancianos:**

Los estudios clínicos con ademetonina no incluyeron suficiente número de sujetos de edad de 65 años y mayores como para determinar si responden de manera diferente a las personas más jóvenes. Los informes de experiencia clínica no han identificado diferencias en la respuesta entre pacientes jóvenes y ancianos. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser con precaución, iniciando con la dosis más baja, tomando en cuenta la disminución de la función hepática, renal o cardíaca, así como enfermedades y/o terapias farmacológicas concomitantes.

- **Población Pediátrica:**

No se ha establecido la seguridad y eficacia del empleo de ademetonina en niños.

- **Insuficiencia Hepática:**

Los parámetros farmacocinéticos son similares en voluntarios sanos y en pacientes con enfermedad hepática crónica.

- **Insuficiencia Renal**

Los datos clínicos en pacientes con daño renal son limitados. Se recomienda precaución cuando se administre ademetonina en este grupo de pacientes.

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
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181028073

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que esta no demuestra eficacia y seguridad en las indicaciones propuestas, y que por el contrario se requieren estudios clínicos con adecuada metodología con mayor tiempo

de seguimiento para poder establecer un balance beneficio riesgo satisfactorio para el producto de la referencia.

3.1.6.3 DABIX

Expediente : 20170915
Radicado : 20181028984
Fecha : 16/02/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada Tableta Recubierta contiene 160mg de Valsartan + 12,5mg de Clortalidona.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Tratamiento de la Hipertensión Arterial cuando se requiera terapia combinada dual en dosis fijas.

Tratamiento de la Hipertensión en paciente que no están adecuadamente controlados con monoterapia

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto; embarazo y Lactancia; insuficiencia hepática severa, cirrosis, colestasis; anuria, insuficiencia renal (depuración de creatinina < de 30 mL/mto; hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia).

Hipotensión; hipercalcemia; Hipotensión;
No administrar concomitantemente con bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona

Precauciones y advertencias: Hiperuricemia; se debe advertir a los pacientes que se pongan en contacto con su médico si experimentan alguno de los siguientes síntomas de pérdida de potasio: exceso de sed, cansancio, somnolencia, inquietud, dolores o calambres musculares, náuseas, vómitos o aumento del ritmo cardíaco o del pulso

Reacciones adversas:
Gastrointestinal: boca seca, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, ictericia (ictericia colestásica intrahepática), pancreatitis.

SNC: mareos, vértigo, parestesias, cefalea

Hematológicas: leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica.

Hipersensibilidad: fotosensibilidad, rash, urticaria, vasculitis, síndrome de Lyell.

Cardiovasculares: puede producirse hipotensión ortostática que puede verse agravada por el consumo de alcohol, barbitúricos o narcóticos.

Otras reacciones adversas: hiperglucemia, glucosuria, hiperuricemia, espasmo muscular, debilidad, inquietud

Interacciones:

La clortalidona puede potenciar la acción de otros medicamentos antihipertensivos. Esto ocurre principalmente con fármacos bloqueadores adrenérgicos periféricos ganglionares.

La administración conjunta con digitálicos, también puede influir en los electrolitos séricos. Las señales de advertencia, independientemente de su causa, son: sequedad de boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, dolores o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales como náuseas y vómitos.

Los requerimientos de insulina en pacientes diabéticos pueden aumentar, disminuir o no modificarse. Se puede requerir una dosis más alta de agentes hipoglucemiantes orales. La diabetes mellitus latente puede manifestarse durante la administración de la clortalidona.

La clortalidona y los medicamentos relacionados pueden aumentar la capacidad de respuesta a la tubocurarina.

La clortalidona y los medicamentos relacionados pueden disminuir la respuesta arterial a la norepinefrina. Esta disminución no es suficiente para impedir la efectividad del agente presor para uso terapéutico.

No se debe administrar en combinación un Bloqueador de Receptores de Angiotensina II del subtipo AT1 (BRA) con un Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA).

En pacientes de edad avanzada, con pérdida de volumen (incluidos los que reciben tratamiento con diuréticos), o que tienen una función renal comprometida,

los AINEs, incluidos los selectivos COX2, en combinación con los BRA puede resultar en un deterioro de la función renal, incluso una posible falla renal aguda.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: 1 Tableta diaria.

La seguridad y eficacia de ésta combinación no ha sido bien establecida en menores de 18 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

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

Composición: Cada Tableta Recubierta contiene 160mg de Valsartan + 12,5mg de Clortalidona.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Tratamiento de la Hipertensión Arterial cuando se requiera terapia combinada dual en dosis fijas.

Tratamiento de la Hipertensión en paciente que no están adecuadamente controlados con monoterapia

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto; embarazo y Lactancia; insuficiencia hepática severa, cirrosis, colestasis; anuria, insuficiencia renal (depuración de creatinina < de 30 mL/mt; hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia).

Hipotensión; hipercalcemia; Hipotensión;
No administrar concomitantemente con bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona

Precauciones y advertencias: Hiperuricemia; se debe advertir a los pacientes que se pongan en contacto con su médico si experimentan alguno de los siguientes síntomas de pérdida de potasio: exceso de sed, cansancio, somnolencia, inquietud, dolores o calambres musculares, náuseas, vómitos o aumento del ritmo cardíaco o del pulso

Reacciones adversas:

Gastrointestinal: boca seca, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, ictericia (ictericia colestásica intrahepática), pancreatitis.

SNC: mareos, vértigo, parestesias, cefalea

Hematológicas: leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica.

Hipersensibilidad: fotosensibilidad, rash, urticaria, vasculitis, síndrome de Lyell.

Cardiovasculares: puede producirse hipotensión ortostática que puede verse agravada por el consumo de alcohol, barbitúricos o narcóticos.

Otras reacciones adversas: hiperglucemia, glucosuria, hiperuricemia, espasmo muscular, debilidad, inquietud

Interacciones:

La clortalidona puede potenciar la acción de otros medicamentos antihipertensivos. Esto ocurre principalmente con fármacos bloqueadores adrenérgicos periféricos ganglionares.

La administración conjunta con digitálicos, también puede influir en los electrolitos séricos. Las señales de advertencia, independientemente de su causa, son: sequedad de boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, dolores o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales como náuseas y vómitos.

Los requerimientos de insulina en pacientes diabéticos pueden aumentar, disminuir o no modificarse. Se puede requerir una dosis más alta de agentes hipoglucemiantes orales. La diabetes mellitus latente puede manifestarse durante la administración de la clortalidona.

La clortalidona y los medicamentos relacionados pueden aumentar la capacidad de respuesta a la tubocurarina.

La clortalidona y los medicamentos relacionados pueden disminuir la respuesta arterial a la norepinefrina. Esta disminución no es suficiente para impedir la efectividad del agente presor para uso terapéutico.

No se debe administrar en combinación un Bloqueador de Receptores de Angiotensina II del subtipo AT1 (BRA) con un Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA).

En pacientes de edad avanzada, con pérdida de volumen (incluidos los que reciben tratamiento con diuréticos), o que tienen una función renal comprometida, los AINEs, incluidos los selectivos COX2, en combinación con los BRA puede resultar en un deterioro de la función renal, incluso una posible falla renal aguda.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: 1 Tableta diaria.

La seguridad y eficacia de ésta combinación no ha sido bien establecida en menores de 18 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 7.3.0.0.N30

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

3.1.6.4 NEUMOTROPIO

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

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

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

Forma farmacéutica: Cápsulas duras para inhalación

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La frecuencia se define utilizando el siguiente convenio:

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

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

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

Reacciones alérgicas

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

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

Broncoespasmo paradójico

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

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

Otra población especial

Con la edad pueden aumentar los efectos anticolinérgicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

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

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

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

Vía de administración: Vía inhalatoria

Dosificación y Grupo etario:

Dosis recomendada

Adultos de 18 años de edad y mayores:

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

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

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

Poblaciones especiales

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

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

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

Población pediátrica

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

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud:

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

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

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

3.1.6.5. ESBRIET®

Expediente : 20124794
Radicado : 2017037118
Fecha : 22/12/2017
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

- Cada capsula dura contiene 534 mg de pirfenidona
- Cada capsula dura contiene 801 mg de pirfenidona

Forma Farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Esbriet (pirfenidona) está indicado para tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) leve a moderada en adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Uso concomitante de fluvoxamina.

Insuficiencia hepática grave o enfermedad hepática terminal.

Insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) o enfermedad renal terminal que precise diálisis

Advertencias y precauciones: Función hepática

Se han referido casos de elevación de la concentración de ALT y de AST más de 3 veces por encima del LSN en pacientes que recibían tratamiento con Esbriet. En raras ocasiones esto se asoció a elevaciones concomitantes de la bilirrubina. Se deben realizar pruebas de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de comenzar el tratamiento con Esbriet, a intervalos mensuales durante los 6 primeros meses y posteriormente cada 3 meses. Si produce una elevación importante de las aminotransferasas hepáticas, se debe ajustar la dosis de Esbriet o suspender el tratamiento siguiendo las pautas del apartado 2.2 Posología y forma de administración. En pacientes con elevaciones confirmadas de la concentración de ALT, AST o bilirrubina durante el tratamiento, quizá sea preciso ajustar la dosis.

Reacción y exantema por fotosensibilidad

Durante el tratamiento con Esbriet se debe evitar o reducir al mínimo la exposición a la luz solar directa (incluidas las lámparas de luz ultravioleta). Se debe indicar a

los pacientes que utilicen a diario un protector solar eficaz, que vestan 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 hepatobiliares		
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.

3.1.7 ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.1.7.1. WINDUZA®100 MG/VIAL INYECTABLE

Expediente : 20102276
Radicado : 2017175540
Fecha : 30/11/2017
Interesado : DR. Reddy'S Laboratories S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 100mg de Azacitidina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar el soporte que demuestre que el centro en el cual se desarrolló el

estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.

3.1.7.2. CLONAZEPAM TABLETAS 2 mg.

Expediente : 19979163
Radicado : 2017173209
Fecha : 28/11/2017
Interesado : Humax Pharmaceutical S.A

Composición: Cada tableta contiene 2mg de Clonazepam

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios in vivo para renovación de registro sanitario

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que de acuerdo al estudio de bioequivalencia in vivo que presenta, el interesado debe:

- Allegar el certificado de análisis del producto test y referencia, el cual debe contener la información de la potencia. Tenga en cuenta que los certificados analíticos corresponden al análisis realizado a los productos previo al inicio del estudio, de acuerdo a recomendación de la resolución 1124 de 2016 numeral 7.3.2.
- Allegar el formulario ASS-RSA-FM079 Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, diligenciado el ítem del producto test porque la información está incompleta como es potencia, lotes, fecha de expiración.
- Tenga en cuenta que de aceptarse el estudio de Bioequivalencia será con el fabricante presentado en la solicitud, de presentar más de un fabricante debe allegar el estudio correspondiente por cada uno que

evidencie la bioequivalencia dando cumplimiento a la resolución 1124 de 2016. Esta información debe tenerla en cuenta para el trámite de renovación.

- **Allegar soporte analítico de la validación, como son los cromatogramas (20% del total obtenido en el análisis, representativo de cada ensayo), dichos soportes deben permitir obtener la trazabilidad del análisis (identificación de la muestra, fecha de inyección, volumen de inyección, área, tiempo de retención, data. File, etc.) Debe también dentro la validación el ensayo de carry over y la precisión intermedia.**
- **Aclarar la información presentada en las tablas del folio 99, pues en ella indican área pero están presentando la información de concentración.**
- **Por cuanto los cromatogramas allegados en los folios 109 y 110 no presentan información que permita vincular a un análisis específico, debe allegarlos nuevamente con la información completa que permita trazabilidad y con los correspondientes datos analíticos que aplique. Además allegar la prueba de robustez analítica por cuanto se evidencia que el análisis fue realizado en un equipo diferente.**
- **Allegar nuevamente los cromatogramas, de los folios 275- 277, 279, 331, 348, pues los allegados no son legibles.**
- **Allegar la técnica analítica en un procedimiento el cual debe reflejar como se analizaron las muestras del estudio.**
- **Allegar los datos primarios del estudio (respuesta cromatografica de los sujetos) en forma tabulada.**
- **De acuerdo a la información allegada en la tabla 14 (folio 390) los resultados obtenidos para el producto test y referencia de un mismo voluntario no evidencia equivalencia, por cuanto la concentración máxima y tiempo máximo presentan una diferencia marcada. A citar: el voluntario 4M con el producto test el Tmax es 1,5min la concentración**

máxima es 13,26 y con el producto referencia Tmax 8min y Cmax 10,77. Con el voluntario 18M con el producto test Tmax 3min Cmax 13,29 con el producto referencia Tmax 2.50min Cmax 4,14. Explicar por qué de este comportamiento y como puede interferir en los resultados obtenidos.

- Allegar cromatogramas que evidencien los análisis realizados a los voluntarios (mínimo 20%) pues se están allegando únicamente cromatogramas de los estándares en el estudio in vivo efectuado.
- Tenga en cuenta que de llegar a optar a bioexención debe considerar la clasificación Biofarmaceutica del Clonazepam y dar cumplimiento con lo establecido en la resolución 1124 de 2016.

3.1.7.3. PREGABALINA 300 MG CAPSULAS

Expediente : 20137666
Radicado : 2017176866
Fecha : 04/12/2017
Interesado :

Composición: Cada capsula contiene 300mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: capsula

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios in vitro con fines de bioexención para los productos pregabalina 300mg, pregabalina 150mg y pregabalina 75mg capsulas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora debe:

- Aclare el tamaño de muestra del producto test, en el ítem del formulario refiere 150000 capsulas y en el folio 53 presentan un tamaño mínimo de lote 150000 capsulas y un tamaño máximo de lote 1125000 capsulas para el producto pregabalina de 300mg.

- Aclare la información allegada en el archivo Excel, presenta información de Rivastigmine tartrate, el peso promedio no corresponde al especificado para el producto. Por ejemplo para el producto Pregabalina capsulas 300mg el peso de llenado especificado es 530mg+/-3% información que no corresponde al archivo presentado en Excel. Tenga en cuenta que esto aplica para las otras concentraciones solicitadas.
- Allegar la validación a los 3 pH 1,2; 4,5 y 6,8 donde se evidencie la prueba de selectividad, eficiencia del filtro.
- Allegar cromatogramas de la curva de calibración y muestras del análisis para cada concentración del producto test pregabalina 300mg, 150mg y 75mg a los perfiles de disolución pH 1,2; 4,5 y 6,8. Los cromatogramas deben permitir trazabilidad con la información como es nombre de la muestra inyectada, fecha de análisis, volumen, etc. (los cromatogramas presentados debe corresponder al 20% de los obtenidos en el análisis).
- Allegar formula y proceso de fabricación de los lotes utilizados en el estudio por cuanto este fue desarrollado en el año 2012, además allegar comparación de la formula y proceso de fabricación con los lotes presentados para obtención de registro sanitario para cada concentración del producto test pregabalina 300mg, 150mg y 75mg. Tenga en cuenta que el producto farmacéutico multifuente utilizado en los estudios de bioequivalencia (BE) debe ser idéntico al producto farmacéutico comercial previsto conforme se establece en la resolución 1124 de 2016 numeral 7.3.1.
- Allegar los certificados de calidad de los productos de pregabalina de 75mg y 125mg.
- Allegar el certificado del centro donde se evidencie el periodo en el cual se desarrolló el estudio, el que allego el interesado no corresponde al centro ni el periodo.

- Allegar procedimiento realizado para los perfiles de disolución para cada concentración del producto frente a la dosis de mayor concentración.
- Allegar como realizo el cálculo de similitud de los perfiles de disolución comparativos indicando el punto de tiempo utilizado. Tenga en cuenta que un máximo de un punto de tiempo se debe considerar después de que el 85% de disolución se ha alcanzado en el producto de referencia (resolución 1124 de 2016 numeral 10.6).

3.1.7.4. TRIODAY®

Expediente : 20114013
Radicado : 2017185074
Fecha : 18/12/2017
Interesado : Cipla Limited

Composición: Cada tableta contiene 300mg de Tenofovir, 300mg de Lamivudina y 600mg de Efavirenz

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de bioequivalencia del producto Trioday® como respuesta a Auto No. 2017012510 del 24 de Octubre de 2017 dentro del proceso de Registro Sanitario.

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

- Justificar por qué se usaron los innovadores individuales si existe el innovador de la combinación.
- Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto en estudio como para los productos de la referencia. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.

- **Allegar los resultados de las validaciones ya que en el documento solo se presentan los protocolos y los cromatogramas.**

3.1.7.5. PROTOMAX 100 MG TABLETA

Expediente : 19981259
Radicado : 2017174651
Fecha : 29/11/2017
Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene 100mg de Topiramato

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, perfiles de disolución comparativa con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario del producto de la referencia.

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

- **Allegar el formulario ASS-RSA-FM079 “Formato de presentación y evaluación de estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia”, en Word. Además es necesario que precise su solicitud frente a las concentraciones presentadas.**
- **Allegar el soporte que demuestre que el centro ACE BIOMED PVT. LTD, Mumbai, India estaba certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo a lo establecido en el artículo 5 de la resolución 1124 de 2016 .**
- **Allegar el seguimiento post estudio de bioequivalencia que realizaron a los voluntarios, teniendo en cuenta las reacciones adversas que se presentan con el medicamento.(trastornos de ánimo).**

- Aclarar el comportamiento del cromatograma presentado en el folio 1056 que corresponde al blanco. Evidencia señal considerable (área) en el tiempo de retención de analito.
- Allegar validación de los perfiles de disolución a los 3 pH 1,2; 4,5 y 6,8; con soporte analítico (cromatogramas los cuales deben permitir obtener la trazabilidad del análisis: identificación de la muestra, fecha de inyección, volumen de inyección, área, tiempo de retención, longitud de onda, data. File, a que pH corresponde, etc.); tenga en cuenta que el análisis de las muestras, debe llevarse a cabo después de la validación del método analítico, numeral 7,5 de la resolución 1124 de 2016.
- Allegar la técnica analítica de los perfiles de disolución que refleje procedimiento realizado a las muestras del estudio, además los métodos FKRT006/04; FKRT031/02 y FKRT007/03 que indican en los folios 1202, 1204 y 1206. Tenga en cuenta que los perfiles de disolución por proporcionalidad, se realizan frente a la concentración con la cual que se realizo el estudio in vivo. (resolución 1124 de 2016 numeral 10.3.2.1.
- Allegar los cromatogramas (mínimo 20% del total obtenido), de las muestras analizadas para los perfiles de disolución, la información de los mismos deben permitir obtener la trazabilidad del análisis (identificación de la muestra, fecha de inyección, volumen de inyección, área, tiempo de retención, longitud de onda, data. File, pH al que corresponde, etc.).
- Allegar los certificados analíticos de los lotes del producto Protomax que fueron empleados en el análisis de perfiles de disolución.
- Aclarar por qué presenta documentación de dos formas farmacéuticas producto Topiramato tabletas USP 25/50/100/200mg (folios 1227, 1232-1250) y Topiramate cápsulas 0,5mg. (folios 1228 – 1231).

- **Aclarar la información allegada de los perfiles de disolución con fecha de análisis 12.01.2009, pero firmados con fecha noviembre 2017, y en el ítem manufact Exp. Date: 04/2019. (folio 1201, 1203, 1205).**
- **Allegar certificado de análisis del fabricante del principio activo con lote 0000491426 (folio 1498).**
- **Certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco, considerando que el estudio fue realizado en 2005.**

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1 CELSENTRI 150mg CELSENTRI 300mg

Expediente : 19989116 / 19989118
Radicado : 20181014500 / 20181014502
Fecha : 29/01/2018
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene maraviroc 150mg
Cada tableta recubierta contiene maraviroc 300mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Celsentri, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, está indicado para pacientes adultos infectados solo con vih-1 con tropismo ccr5.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad identificada al principio activo o a alguno de los excipientes. Menores de 18 años y mayores de 65 años, embarazo, lactancia y daño hepático.

Precauciones y advertencias:

Seguridad hepática

Se ha observado un incremento en las reacciones adversas hepáticas con celsentricelsentridurante los estudios con sujetos adultos con infección por vih que ya habían recibido tratamiento, a pesar de que no existió un incremento global en

el grado 3/4 de actg de las anormalidades en las pruebas de función hepática (referirse a reacciones adversas). Existieron menos casos de trastornos hepatobiliares reportados en pacientes que no habían recibido tratamiento previo y que se encontraban en tratamiento con celsentrique en pacientes que se encontraban bajo efavirenz pero la incidencia global de eventos adversos hepáticos y el grado 3/4 para anormalidades en las pruebas de función hepática en pacientes que no habían recibido tratamiento previo fue similar entre celsentri y efavirenz.

Se han reportado casos de hepatotoxicidad e insuficiencia hepática con características alérgicas en asociación con celsentri. Deberá considerarse poderosamente la discontinuación de celsentri en cualquier paciente con signos o síntomas de hepatitis aguda, en particular si se sospecha de hipersensibilidad relacionada con el fármaco o en pacientes con incremento en las transaminasas hepáticas combinado con rash u otros síntomas sistémicos de una potencial hipersensibilidad (e.j. Rash prurítico, eosinofilia o ige elevada).

Existe información limitada en pacientes con co- infección de virus hepatitis b y/o c (véase estudios clínicos). Deberá ejercerse precaución al tratar estos pacientes. En caso de terapia antiviral concomitante para la hepatitis b y/o c, favor de referirse a la información del producto pertinente para estos medicamentos.

Los pacientes con disfunción hepática pre- existente, incluyendo hepatitis crónica activa, pueden tener una mayor frecuencia de anormalidades en la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada y deberán ser monitoreados conforme a la práctica estándar.

La seguridad y eficacia de celsentri ha sido estudiada específicamente en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Dado que existe una experiencia limitada en pacientes con una función hepática reducida, celsentri deberá usarse con precaución en esta población.

Reacciones cutánea y de hipersensibilidad graves

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad incluyendo eventos graves y potencialmente riesgosos para la vida en pacientes tomando celsentri, en la mayoría de los casos en forma concomitante con otros fármacos asociados con estas reacciones. Estas reacciones estuvieron caracterizadas por aspectos que incluyeron rash, hallazgos constitucionales, y algunas veces disfunción orgánica e insuficiencia hepática. Se han reportado casos de síndrome de stevens-johnson (sjs), necrólisis epidérmica tóxica (ten) y rash medicamentoso con eosinofilia y

síntomas sistémicos (dress) (referirse a reacciones adversas). Descontinúe el celsentriy otros agentes sospechosos inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas de reacciones cutáneas o de hipersensibilidad graves. El retardo en el paro del tratamiento con celsentriy con otros fármacos sospechosos después del establecimiento del rash puede tener como resultado una reacción que ponga en riesgo la vida. Deberá monitorearse el estado clínico incluyendo a las aminotransferasas hepáticas y la terapia apropiada iniciada.

Seguridad cardiovascular

Utilícese con precaución en pacientes con un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares.

Durante los estudios fase 3 en pacientes adultos que habían recibido tratamiento previamente, con virus con tropismo ccr5, diez sujetos (1.2%) que recibieron celsentri(en comparación con uno bajo placebo) presentaron eventos de cardiopatías isquémicas [seis pacientes (1.4%) en el grupo de celsentri una vez al día y cuatro pacientes (0.9%) en el grupo de dos veces al día]. Estos sujetos generalmente tenían cardiopatías o factores de riesgo cardíacos antes del uso de celsentri, y la contribución relativa de celsentri a estos eventos se desconoce.

En el estudio fase 2b/3 en pacientes que no habían recibido tratamiento previamente, tres sujetos (0.8%) que recibieron celsentri presentaron eventos relacionados con cardiopatías isquémicas y cinco sujetos (1.4%) que recibieron efavirenz presentaron dichos efectos (exposición total 506 y 508 pacientes-año para celsentriy efavirenz, respectivamente).

Hipotensión postural

Cuando se administró celsentri en estudios con voluntarios sanos a dosis más elevadas que la dosis recomendada, se observaron casos de hipotensión postural sintomática con mayor frecuencia que con el placebo. Deberá tenerse precaución cuando se administre celsentri a pacientes con insuficiencia renal grave, tienen un historial de, o factores de riesgo para, hipotensión postural o que estén recibiendo medicamentos concomitantes que se sepa disminuyan la presión sanguínea.

Pacientes con insuficiencia renal grave tratados con inhibidores potentes de la cyp3a o reforzados con inhibidores de la proteasa (pis) tienen un mayor riesgo de presentar hipotensión postural debido al aumento en las concentraciones de maraviroc.

Pacientes con padecimientos cardiovasculares concomitantes pueden estar en un riesgo mayor de presentar eventos adversos cardiovasculares disparados por la hipotensión postural.

Insuficiencia renal

Un estudio evaluó la farmacocinética y seguridad de celsentrien sujetos adultos con distintos grados de insuficiencia renal en comparación con voluntarios sanos. En este estudio se observaron disminuciones transitorias en la media de la depuración de creatinina en sujetos con insuficiencia renal leve a moderada así como en los voluntarios sanos que recibieron 150 mg de celsentri (frecuencia de dosificación: voluntarios sanos - una vez cada 12 horas; insuficiencia leve - una vez cada 24 horas; insuficiencia moderada - una vez cada 48 horas) y saquinavir/ritonavir 1000/100 mg dos veces al día la cual se resolvió con la continuando la dosificación. No existió una relación entre la disminución en la media de la depuración de creatinina, y la creatinina sérica basal media. En general, celsentri fue bien tolerado en este estudio reportándose más eventos adversos (la mayoría leves) en sujetos con insuficiencia renal leve a moderada recibiendo celsentri y saquinavir/ritonavir.

La tabla 2 proporciona normas para el ajuste de la dosis y/o del intervalo para pacientes adultos con insuficiencia renal con y sin inhibidores potentes de la cyp3a co-administrados.

Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes infectados con VIH con deficiencia inmune grave al momento del inicio de la terapia antirretroviral altamente activa (HAART), pueden surgir una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales y causar condiciones clínicas graves, o deterioro de los síntomas. Normalmente, dichas reacciones se han observado dentro de las primeras semanas o meses de inicio de la HAART. Ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía causada por pneumocystis jirovecii (conocido anteriormente como pneumocystis carinii). Cualquier síntoma inflamatorio deberá ser evaluado y se deberá iniciar tratamiento cuando sea necesario. También se han reportado trastornos autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) ocurriendo en el síndrome de reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo de presentación es más variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede ser de presentación atípica.

Tropismo

Celsentridebe ser tomado como parte de un régimen antirretroviral combinado. En condiciones óptimas celsentrideberá ser combinado con otros antirretrovirales a los que sea susceptible el virus del paciente.

Celsentrisólo deberá utilizarse si solo es detectable el vih-1 con tropismo ccr5 (es decir que no se detecten virus con tropismo cxcr4 o dual/mixto) determinado por un método de detección adecuadamente validado y sensible (referirse a indicaciones, dosis y administración y farmacodinamia). El tropismo viral no puede predecirse a partir del historial de tratamiento o determinarse a partir de muestras almacenadas; sólo puede usarse una muestra fresca del paciente para determinar el tropismo viral.

En pacientes infectados con vih-1 pueden ocurrir cambios en el tropismo viral a través del tiempo. Por lo tanto, es necesario iniciar la terapia poco después de la prueba de tropismo.

Ajuste de la dosis

Los médicos deben asegurarse de que se haga un ajuste adecuado de la dosis de celsentri cuando celsentri se co-administre con potentes inhibidores y/o inductores de la cyp3a dado que pueden afectarse las concentraciones y/o los efectos terapéuticos de celsentri (referirse dosis y administración e interacciones). Referirse a la información de producto respectiva de los demás medicamentos usados en combinación con celsentri.

Información para pacientes

Debe advertirse a los pacientes que las terapias antirretrovirales incluyendo a celsentri han mostrado evitar el riesgo de transmisión de vih a los demás mediante contacto sexual o contaminación con sangre. Ellos deben continuar usando las precauciones apropiadas. También deberá informarse a los pacientes que celsentri es una cura para la infección por vih-1.

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 PDS18 / IPI06 de 21 julio de 2017

- Información para prescribir versión PDS18 / IPI06 de 21 julio de 2017

Nueva dosificación:

Dosis y Administración

La terapia debe ser iniciada por un médico con experiencia en el manejo de infección por VIH.

Al iniciar la terapia con Celsentri deberán considerarse los siguientes puntos:

- Para el uso apropiado de Celsentri se requiere de una prueba de tropismo, utilizando un ensayo con validación y sensibilidad apropiadas (referirse a Advertencias y Precauciones).
- No se recomienda el uso de Celsentri en pacientes con VIH-1 con tropismo CXCR4 o dual/mixto, dado que no se demostró su eficacia en un estudio fase 2 en este grupo de pacientes-

Celsentri puede tomarse con o sin alimentos.

Adultos

La dosis recomendada de Celsentri es de 150 mg, 300 mg o 600 mg dos veces al día dependiendo de las interacciones con la terapia concomitante antirretroviral y con otros medicamentos (referirse a la Tabla 2 e Interacciones).

Tabla 2 Régimen de Dosificación Recomendado en Adultos

Medicamentos concomitantes	Dosis de CELSENTRI recomendada
Inhibidores potentes del CYP3A (con o sin un inductor del CYP3A) incluyendo, pero no limitándose a: • Delavirdina, reforzado con elvitegravir • ketoconazol, itraconazol, claritromicina • otros inhibidores potentes del CYP3A (e.j., nefazodona, telitromicina) • inhibidores de la proteasa (excepto tipranavir/ritonavir) • boceprevir, telaprevir	150 mg dos veces al día
Inductores potentes del CYP3A (sin un inhibidor potente del CYP3A) incluyendo, pero no limitándose a: • carbamezepina, fenobarbital, y fenitoína • efavirenz • etravirina • rifampicina	600 mg dos veces al día
Otros medicamentos concomitantes que no sean inhibidores potentes del CYP3A o inductores potentes del CYP3A, incluyendo: • todos los NRTIs • enfuvirtida • nevirapina • raltegravir • tipranavir/ritonavir	300 mg dos veces al día

Niños y Adolescentes

La seguridad y eficacia del uso de maraviroc en niños menores de 18 años de edad no ha sido establecida. Por lo tanto, no se recomienda su uso en niños.

Pacientes de edad avanzada

La experiencia en pacientes mayores de 65 años de edad es limitada; por lo tanto, deberá ejercerse precaución cuando se administre Celsentri a pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

Se recomienda la dosificación una vez al día en pacientes adultos con insuficiencia renal que estén recibiendo inhibidores potentes de la CYP3A4 como:

- Inhibidores de la proteasa (excepto tipranavir/ritonavir y fosamprenavir/ritonavir) (ver Tabla 2)

- Boceprevir, telaprevir
- Delavirdina, reforzado con elvitegravir
- ketoconazol, itraconazol, claritromicina, nefazodona, telitromicina.

Celsentri deberá usarse con precaución en pacientes adultos con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min) que estén recibiendo inhibidores potentes de la CYP3A.

Celsentri debe dosificarse cada 24 horas en pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina < 80 mL/min), incluyendo pacientes con enfermedad renal terminal (ESRD) que requieran diálisis, que estén recibiendo Celsentri en combinación con inhibidores potentes de la CYP3A. Estas recomendaciones de dosificación se basan en información de un estudio de insuficiencia renal (referirse a la Farmacocinética) además de en el modelado de información farmacocinética en sujetos con varios grados de insuficiencia renal.

No se requiere de un ajuste de dosis para los pacientes adultos con insuficiencia renal, incluyendo pacientes con ESRD, que requieran de diálisis y no estén recibiendo un inhibidor potente de la CYP3A en combinación con Celsentri. La Tabla 2 a continuación proporciona normas para el ajuste del intervalo de dosificación.

Tabla 2 Ajustes de la dosis y del intervalo para pacientes adultos con insuficiencia renal.

Intervalo de dosificación de maraviroc recomendado	Depuración de creatinina < 80 mL/min*
Si se administra sin inhibidores potentes de la CYP3A o si se coadministra con tipranavir/ritonavir	No se requiere de un ajuste del intervalo (300 mg de maraviroc cada 12 horas)
Si se coadministra con fosamprenavir/ritonavir	150 mg de maraviroc cada 12 horas
Si se coadministra con inhibidores potentes de la CYP3A, e.j. saquinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, ketoconazol, boceprevir, telaprevir	150 mg de maraviroc cada 24 horas

*Incluyendo sujetos con ESRD que requieran diálisis

Insuficiencia hepática

La información limitada en pacientes adultos con insuficiencia hepática leve a moderada demostró un pequeño incremento en la Cmax de Celsentri, sugiriendo

que no se requiere de un ajuste de la dosis. Sin embargo, maraviroc debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Nuevas precauciones y advertencias:

Seguridad hepática

Se ha observado un incremento en las reacciones adversas hepáticas con Celsentri durante los estudios con sujetos adultos con infección por VIH que ya habían recibido tratamiento, a pesar de que no existió un incremento global en el Grado 3/4 de ACTG de las anormalidades en las pruebas de función hepática (referirse a Reacciones Adversas). Existieron menos casos de trastornos hepatobiliares reportados en pacientes que no habían recibido tratamiento previo y que se encontraban en tratamiento con CELSENTRI que en pacientes que se encontraban bajo efavirenz pero la incidencia global de eventos adversos hepáticos y el Grado 3/4 para anormalidades en las pruebas de función hepática en pacientes que no habían recibido tratamiento previo fue similar entre Celsentri y efavirenz.

Se han reportado casos de hepatotoxicidad e insuficiencia hepática con características alérgicas en asociación con Celsentri. Deberá considerarse poderosamente la discontinuación de Celsentri en cualquier paciente con signos o síntomas de hepatitis aguda, en particular si se sospecha de hipersensibilidad relacionada con el fármaco o en pacientes con incremento en las transaminasas hepáticas combinado con rash u otros síntomas sistémicos de una potencial hipersensibilidad (e.j. rash prurítico, eosinofilia o IgE elevada).

Existe información limitada en pacientes con co- infección de virus hepatitis B y/o C (véase Estudios Clínicos). deberá ejercerse precaución al tratar estos pacientes. En caso de terapia antiviral concomitante para la hepatitis B y/o C, favor de referirse a la información del producto pertinente para estos medicamentos.

Los pacientes con disfunción hepática pre- existente, incluyendo hepatitis crónica activa, pueden tener una mayor frecuencia de anormalidades en la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada y deberán ser monitoreados conforme a la práctica estándar.

La seguridad y eficacia de Celsentri no ha sido estudiada específicamente en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Dado que existe una experiencia limitada en pacientes con una función hepática reducida, Celsentri deberá usarse con precaución en esta población.

Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad incluyendo eventos graves y potencialmente riesgosos para la vida en pacientes tomando Celsentri, en la mayoría de los casos en forma concomitante con otros fármacos asociados con estas reacciones. Estas reacciones estuvieron caracterizadas por aspectos que incluyeron rash, hallazgos constitucionales, y algunas veces disfunción orgánica e insuficiencia hepática. Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (referirse a Reacciones Adversas). Descontinúe el Celsentri y otros agentes sospechosos inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas de reacciones cutáneas o de hipersensibilidad graves. El retardo en el paro del tratamiento con Celsentri o con otros fármacos sospechosos después del establecimiento del rash puede tener como resultado una reacción que ponga en riesgo la vida. Deberá monitorearse el estado clínico incluyendo a las aminotransferasas hepáticas y la terapia apropiada iniciada.

Seguridad cardiovascular

Utilícese con precaución en pacientes con un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares.

Durante los estudios Fase 3 en pacientes adultos que habían recibido tratamiento previamente, con virus con tropismo CCR5, diez sujetos (1.2%) que recibieron Celsentri (en comparación con uno bajo placebo) presentaron eventos de cardiopatías isquémicas [seis pacientes (1.4%) en el grupo de Celsentri una vez al día y cuatro pacientes (0.9%) en el grupo de dos veces al día]. Estos sujetos generalmente tenían cardiopatías o factores de riesgo cardíacos antes del uso de Celsentri, y la contribución relativa de Celsentri a estos eventos se desconoce.

En el estudio Fase 2b/3 en pacientes que no habían recibido tratamiento previamente, tres sujetos (0.8%) que recibieron CELSENTRI presentaron eventos relacionados con cardiopatías isquémicas y cinco sujetos (1.4%) que recibieron efavirenz presentaron dichos efectos (exposición total 506 y 508 pacientes-año para Celsentri y efavirenz, respectivamente).

Hipotensión Postural

Cuando se administró Celsentri en estudios con voluntarios sanos a dosis más elevadas que la dosis recomendada, se observaron casos de hipotensión postural sintomática con mayor frecuencia que con el placebo. Deberá tenerse precaución cuando se administre Celsentri a pacientes con insuficiencia renal grave, tienen un historial de, o factores de riesgo para, hipotensión postural o que estén

recibiendo medicamentos concomitantes que se sepa disminuyan la presión sanguínea.

Pacientes con insuficiencia renal grave tratados con inhibidores potentes de la CYP3A o reforzados con inhibidores de la proteasa (PIs) tienen un mayor riesgo de presentar hipotensión postural debido al aumento en las concentraciones de Maraviroc.

Pacientes con padecimientos cardiovasculares concomitantes pueden estar en un riesgo mayor de presentar eventos adversos cardiovasculares disparados por la hipotensión postural.

Insuficiencia Renal

Un estudio evaluó la farmacocinética y seguridad de Celsentri en sujetos adultos con distintos grados de insuficiencia renal en comparación con voluntarios sanos. En este estudio se observaron disminuciones transitorias en la media de la depuración de creatinina en sujetos con insuficiencia renal leve a moderada así como en los voluntarios sanos que recibieron 150 mg de Celsentri (Frecuencia de dosificación: voluntarios sanos - una vez cada 12 horas; insuficiencia leve - una vez cada 24 horas; insuficiencia moderada - una vez cada 48 horas) y saquinavir/ritonavir 1000/100 mg dos veces al día la cual se resolvió con la continuación la dosificación. No existió una relación entre la disminución en la media de la depuración de creatinina, y la creatinina sérica basal media. En general, Celsentri fue bien tolerado en este estudio reportándose más eventos adversos (la mayoría leves) en sujetos con insuficiencia renal leve a moderada recibiendo Celsentri y saquinavir/ritonavir.

La Tabla 2 proporciona normas para el ajuste de la dosis y/o del intervalo para pacientes adultos con insuficiencia renal con y sin inhibidores potentes de la CYP3A co-administrados.

Síndrome de Reconstitución Inmune

En pacientes infectados con VIH con deficiencia inmune grave al momento del inicio de la terapia antirretroviral altamente activa (HAART), pueden surgir una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales y causar condiciones clínicas graves, o deterioro de los síntomas. Normalmente, dichas reacciones se han observado dentro de las primeras semanas o meses de inicio de la HAART. Ejemplo relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (conocido anteriormente como *Pneumocystis carinii*).

Cualquier síntoma inflamatorio deberá ser evaluado y se deberá iniciar tratamiento cuando sea necesario. También se han reportado trastornos autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) ocurriendo en el síndrome de reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo de presentación es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede ser de presentación atípica.

Tropismo

Celsentri sólo deberá utilizarse si solo es detectable el VIH-1 con tropismo CCR5 (es decir que no se detecten virus con tropismo CXCR4 o dual/mixto) determinado por un método de detección adecuadamente validado y sensible. El tropismo viral no puede predecirse a partir del historial de tratamiento o determinarse a partir de muestras almacenadas; sólo puede usarse una muestra fresca del paciente para determinar el tropismo viral.

En pacientes infectados con VIH-1 pueden ocurrir cambios en el tropismo viral a través del tiempo. Por lo tanto, es necesario iniciar la terapia poco después de la prueba de tropismo.

Ajuste de la dosis

Información para Pacientes

Debe advertirse a los pacientes que las terapias antirretrovirales incluyendo a Celsentri no han mostrado evitar el riesgo de transmisión de VIH a los demás mediante contacto sexual o contaminación con sangre. Ellos deben continuar usando las precauciones apropiadas. También deberá informarse a los pacientes que Celsentri no es una cura para la infección por VIH-1.

Nuevas reacciones adversas: Información de estudios clínicos

Adultos

Celsentri ha sido estudiado en 1374 pacientes infectados con VIH-1 que recibieron al menos una dosis de Celsentri durante tres estudios clínicos Fase 3. Esto incluye 426 pacientes que ya habían recibido tratamiento y 360 pacientes que no habían recibido tratamiento anteriormente, quienes recibieron 300 mg (dosis equivalente) dos veces al día y 414 pacientes que ya habían recibido tratamiento y 174 pacientes que no habían recibido tratamiento previamente quienes

recibieron 300 mg una vez al día. El perfil de seguridad de Celsentri se basa en 786 pacientes infectados con VIH-1 quienes recibieron 300 mg (dosis equivalente) de CELSENTRI dos veces al día. La evaluación de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento se basa en información combinada de dos estudios fase 3 en pacientes adultos a los que ya se había administrado tratamiento (MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2) y un estudio en pacientes adultos que no habían recibido tratamiento previamente (MERIT) en pacientes infectados con VIH-1, con tropismo CCR5.

El índice de discontinuación permanente debida a cualquier reacción adversa fue similar en pacientes que habían recibido el tratamiento previamente, recibiendo Celsentri dos veces al día + tratamiento de base optimizado (OBT) por sus siglas en inglés) (3.5%) y aquellos que recibieron OBT exclusivamente (3.3%) e inferior en pacientes que no habían recibido el tratamiento de previamente, recibiendo 300 mg de Celsentri dos veces al día en comparación con aquellos que recibieron efavirenz.

Las reacciones adversas se encuentran enlistadas por clase de sistema orgánico (SOC - por sus siglas en inglés) y frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad decreciente. Las frecuencias se definen como 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 ($< 1/10,000$). Las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio presentadas a continuación no están ajustados de acuerdo a la exposición.

Pacientes que ya habían recibido tratamiento

La Tabla 4 y Tabla 5 resumen toda la información del tratamiento doble ciego (dos veces al día=551, placebo=160 pacientes años de exposición) combinada a partir de los estudios Fase 3 MOTIVATE 1 y 2.

Tabla 4 Reacciones adversas de todas las intensidades que ocurrieron entre pacientes que ya habían recibido tratamiento recibiendo 300 mg (dosis equivalente) de CELSENTRI dos veces al día + OBT con una incidencia de $\square$ 1% y en una proporción mayor que los pacientes recibiendo placebo + OBT (en los estudios MOTIVATE 1 & MOTIVATE 2 juntos)

Clase de sistema orgánico	Reacción adversa	Mayor frecuencia
Trastornos metabólicos y de la alimentación	Disminución de peso	Común
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Común
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica, mareo, parestesia, disgeusia, somnolencia	Común
Respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos	Común
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, distensión abdominal, estreñimiento, dispepsia	Común
Trastornos hepatobiliares	Alanino aminotransferasa (ALT) incrementada, aspartato aminotransferasa (AST) incrementada, gama-glutamilttransferasa (GGT) incrementada	Común
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash, alopecia	Común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmos musculares, dolor de espalda, dolor en las extremidades, creatina fosfocinasa sanguínea incrementada	Común
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Astenia, fatiga	Común

Anormalidades de laboratorio en pacientes que ya habían recibido tratamiento

Tabla 5 Anormalidades clínicamente significativas Grado 3 o 4 en pruebas de laboratorio (criterio ACTG) reportadas en pacientes que ya habían recibido tratamiento recibiendo CELSENTRI, 300 mg (dosis equivalente) dos veces al día + OBT con una incidencia de $\geq 1\%$ y en una proporción mayor que pacientes recibiendo placebo + OBT (en los estudios MOTIVATE 1 & MOTIVATE 2 juntos)

Parámetro de Laboratorio	Intervalo de la anormalidad	Grado	CELSENTRI—dos veces al día + OBT N=421 ¹ (%)	OBT solo N=207 (%)
Lipasa	>2xULN – 5xULN	3	10/171 (5.8)	9/93 (9.7)
	>5xULN	4	3/173 (1.7)	0/93 (0)
Recuento absoluto de neutrófilos	0.5-0.75 x10 ³ /mm ³	3	13/420 (3.1)	6/207 (2.9)
	<0.5 x10 ³ /mm ³	4	5/420 (1.2)	0/207 (0)
Bilirrubina	>2.5xULN – 5xULN	3	24/421 (5.7)	10/207 (4.8)
	>5xULN	4	4/421 (1.0)	3/207 (1.4)
AST	>5xULN – 10xULN	3	19/421 (4.5)	7/207 (3.4)
	>10xULN	4	6/421 (1.4)	1/207 (0.5)

1Porcentajes basados en el total de pacientes evaluados para cada parámetro de laboratorio

ULN=límite superior de la normalidad (por sus siglas en inglés)

Los estudios MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2 se abrieron después de la visita de la semana 48 del último paciente enrolado, así los pacientes elegibles pudieron cambiar a la extensión en fase abierta con MVC BID hasta la semana 96. Se completó una fase observacional subsecuente hasta los 5 años para evaluar la incidencia de Objetivos de Seguridad a Largo Plazo/Objetivos Selectos (LTS/SE por sus siglas en Inglés) incluyendo muerte, eventos definitorios de SIDA, insuficiencia hepática, IM/isquemia cardiaca, malignidades, rabdomiolisis y otros eventos infecciosos graves bajo tratamiento con MVC. La incidencia de esos objetivos selectos fue consistente con los datos de la semana 96.

Pacientes – que no habían recibido tratamiento previamente

La Tabla 6 y la Tabla 7 resumen reacciones adversas y anormalidades en las pruebas de laboratorio del estudio MERIT Fase III en pacientes que no habían recibido tratamiento previo.

Tabla 6 Reacciones adversas de intensidad moderada o mayor ocurriendo en pacientes que no había recibido tratamiento previo recibiendo 300 mg de CELSENTRI dos veces al día con una incidencia de $\geq 1\%$ (MERIT)

Clase de sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Común
Trastornos del metabolismo y de la alimentación	Anorexia	Común
Trastornos psiquiátricos	Depresión, sueños anormales, insomnio	Común
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, somnolencia	Común
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, náusea, diarrea, vómito	Común
Trastornos hepatobiliares	ALT incrementada, AST incrementada	Común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de cuello	Común
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fatiga, astenia	Común

Anormalidades de laboratorio en pacientes adultos que no habían recibido tratamiento previamente

Tabla 7 Anormalidades en las pruebas de laboratorio clínicamente significativas Grado 3 o 4 (criterio ACTG) reportadas en pacientes que no habían recibido tratamiento, recibiendo 300 mg de CELSENTRI dos veces al día con una incidencia de $\geq 1\%$ (MERIT)

Parámetro de laboratorio	Intervalo anormalidad de	Grado	CELSENTRI 300 mg dos veces al día N=360 ¹ (%)	Efavirenz 600 mg una vez al día N=361 ¹ (%)
ALT	>5.0xULN - 10.0xULN	3	11/353 (3.1)	12/350 (3.4)
	>10.0xULN	4	3/353 (0.8)	2/350 (0.6)

AST	>5.0xULN - 10.0xULN	3	8/353 (2.3)	12/350 (3.4)
	>10.0xULN	4	6/353 (1.7)	2/350 (0.6)
Creatina cinasa	>10.0xULN 20.0xULN	3	10/353 (2.8)	11/350 (3.1)
	20.0xULN	4	4/353 (1.1)	6/350 (1.7)
Amilasa sérica	>2.0xULN - 5.0xULN	3	14/352 (4.0)	20/350 (5.7)
	>5.0xULN	4	1/352 (0.3)	1/350 (0.3)
Hemoglobina	6.5 - 6.9 g/dL	3	2/352 (0.6)	2/350(0.6)
	<6.5 g/dL	4	8/352 (2.3)	6/350 (1.7)
Recuento absoluto de neutrófilos	500 - 749 /mm ³	3	15/352 (4.3)	14/349 (4.0)
	<500/mm ³	4	5/352 (1.4)	3/349 (0.9)

Porcentajes basados en el total de pacientes evaluados para cada parámetro de laboratorio

ULN: Límite superior de la normalidad

Otras reacciones adversas clínicamente significativas, de intensidad moderada o superior ocurrieron en menos de 1% de los pacientes adultos recibiendo Celsentri en estudios Fase 2b/3 incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson.

En pacientes infectados con VIH con deficiencia inmune grave, pueden surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales al momento de iniciar la terapia antirretroviral combinada (CART).

Durante la fase de extensión abierta del estudio, cuando se abrió después de la última visita del último paciente en la semana 96, los sujetos pudieron ser elegibles para continuar el tratamiento con el mismo medicamento que habían recibido durante el estudio al que habían sido randomizados. Los resultados de Seguridad a la semana 240 fueron consistentes con aquellos observados a la semana 96.

Información post comercialización

Muy ocasionalmente, se han reportado, reacciones de hipersensibilidad severas. Estas incluyeron eritema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), reacciones cutáneas severas (SJS y TEN) así como hepatotoxicidad e insuficiencia hepática con características alérgicas.

En casos raros, se ha reportado hipotensión postural que puede resultar en síncope.

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 reacciones adversas.**
- **Inserto versión PDS18 / IPI06 de 21 julio de 2017**
- **Información para prescribir versión PDS18 / IPI06 de 21 julio de 2017**

Nueva dosificación:

Dosis y Administración

La terapia debe ser iniciada por un médico con experiencia en el manejo de infección por VIH.

Al iniciar la terapia con Celsentri deberán considerarse los siguientes puntos:

- Para el uso apropiado de Celsentri se requiere de una prueba de tropismo, utilizando un ensayo con validación y sensibilidad apropiadas (referirse a Advertencias y Precauciones).
- No se recomienda el uso de Celsentri en pacientes con VIH-1 con tropismo CXCR4 o dual/mixto, dado que no se demostró su eficacia en un estudio fase 2 en este grupo de pacientes- Celsentri puede tomarse con o sin alimentos.

Adultos

La dosis recomendada de Celsentri es de 150 mg, 300 mg o 600 mg dos veces al día dependiendo de las interacciones con la terapia concomitante antirretroviral y con otros medicamentos (referirse a la Tabla 2 e Interacciones).

Tabla 2 Régimen de Dosificación Recomendado en Adultos

Medicamentos concomitantes	Dosis de <i>CELSENTRI</i> recomendada
Inhibidores potentes del CYP3A (con o sin un inductor del CYP3A) incluyendo, pero no limitándose a: • Delavirdina, reforzado con elvitegravir • ketoconazol, itraconazol, claritromicina • otros inhibidores potentes del CYP3A (e.j., nefazodona, telitromicina) • inhibidores de la proteasa (excepto tipranavir/ritonavir) • boceprevir, telaprevir	150 mg dos veces al día
Inductores potentes del CYP3A (sin un inhibidor potente del CYP3A) incluyendo, pero no limitándose a: • carbamezepina, fenobarbital, y fenitoína • efavirenz • etravirina • rifampicina	600 mg dos veces al día
Otros medicamentos concomitantes que no sean inhibidores potentes del CYP3A o inductores potentes del CYP3A, incluyendo: • todos los NRTIs • enfuvirtida • nevirapina • raltegravir • tipranavir/ritonavir	300 mg dos veces al día

Niños y Adolescentes

La seguridad y eficacia del uso de maraviroc en niños menores de 18 años de edad no ha sido establecida. Por lo tanto, no se recomienda su uso en niños.

Pacientes de edad avanzada

La experiencia en pacientes mayores de 65 años de edad es limitada; por lo tanto, deberá ejercerse precaución cuando se administre Celsentri a pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

Se recomienda la dosificación una vez al día en pacientes adultos con insuficiencia renal que estén recibiendo inhibidores potentes de la CYP3A4 como:

- Inhibidores de la proteasa (excepto tipranavir/ritonavir y fosamprenavir/ritonavir) (ver Tabla 2)
- Boceprevir, telaprevir
- Delavirdina, reforzado con elvitegravir
- ketoconazol, itraconazol, claritromicina, nefazodona, telitromicina.

Celsentri deberá usarse con precaución en pacientes adultos con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min) que estén recibiendo inhibidores potentes de la CYP3A.

Celsentri debe dosificarse cada 24 horas en pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina <80 mL/min), incluyendo pacientes con enfermedad renal terminal (ESRD) que requieran diálisis, que estén recibiendo Celsentri en combinación con inhibidores potentes de la CYP3A. Estas recomendaciones de dosificación se basan en información de un estudio de insuficiencia renal (referirse a la Farmacocinética) además de en el modelado de información farmacocinética en sujetos con varios grados de insuficiencia renal.

No se requiere de un ajuste de dosis para los pacientes adultos con insuficiencia renal, incluyendo pacientes con ESRD, que requieran de diálisis y no estén recibiendo un inhibidor potente de la CYP3A en combinación con Celsentri. La Tabla 2 a continuación proporciona normas para el ajuste del intervalo de dosificación.

Tabla 2 Ajustes de la dosis y del intervalo para pacientes adultos con insuficiencia renal.

Intervalo de dosificación de maraviroc recomendado	Depuración de creatinina <80 mL/min*
--	--------------------------------------

Si se administra sin inhibidores potentes de la CYP3A o si se coadministra con tipranavir/ritonavir	No se requiere de un ajuste del intervalo (300 mg de maraviroc cada 12 horas)
Si se coadministra con fosamprenavir/ritonavir	150 mg de maraviroc cada 12 horas
Si se coadministra con inhibidores potentes de la CYP3A, e.j. saquinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, ketoconazol, boceprevir, telaprevir	150 mg de maraviroc cada 24 horas

*Incluyendo sujetos con ESRD que requieran diálisis

Insuficiencia hepática

La información limitada en pacientes adultos con insuficiencia hepática leve a moderada demostró un pequeño incremento en la Cmax de Celsentri, sugiriendo que no se requiere de un ajuste de la dosis. Sin embargo, maraviroc debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Nuevas precauciones y advertencias:

Seguridad hepática

Se ha observado un incremento en las reacciones adversas hepáticas con Celsentri durante los estudios con sujetos adultos con infección por VIH que ya habían recibido tratamiento, a pesar de que no existió un incremento global en el Grado 3/4 de ACTG de las anormalidades en las pruebas de función hepática (referirse a Reacciones Adversas). Existieron menos casos de trastornos hepatobiliares reportados en pacientes que no habían recibido tratamiento previo y que se encontraban en tratamiento con CELSENTRI que en pacientes que se encontraban bajo efavirenz pero la incidencia global de eventos adversos hepáticos y el Grado 3/4 para anormalidades en las pruebas de función hepática en pacientes que no habían recibido tratamiento previo fue similar entre Celsentri y efavirenz.

Se han reportado casos de hepatotoxicidad e insuficiencia hepática con características alérgicas en asociación con Celsentri. Deberá considerarse poderosamente la discontinuación de Celsentri en cualquier paciente con signos o síntomas de hepatitis aguda, en particular si se sospecha de hipersensibilidad relacionada con el fármaco o en pacientes con incremento

en las transaminasas hepáticas combinado con rash u otros síntomas sistémicos de una potencial hipersensibilidad (e.j. rash prurítico, eosinofilia o IgE elevada).

Existe información limitada en pacientes con co- infección de virus hepatitis B y/o C. Deberá ejercerse precaución al tratar estos pacientes. En caso de terapia antiviral concomitante para la hepatitis B y/o C, favor de referirse a la información del producto pertinente para estos medicamentos.

Los pacientes con disfunción hepática pre- existente, incluyendo hepatitis crónica activa, pueden tener una mayor frecuencia de anomalías en la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada y deberán ser monitoreados conforme a la práctica estándar.

La seguridad y eficacia de Celsentri no ha sido estudiada específicamente en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Dado que existe una experiencia limitada en pacientes con una función hepática reducida, Celsentri deberá usarse con precaución en esta población.

Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad incluyendo eventos graves y potencialmente riesgosos para la vida en pacientes tomando Celsentri, en la mayoría de los casos en forma concomitante con otros fármacos asociados con estas reacciones. Estas reacciones estuvieron caracterizadas por aspectos que incluyeron rash, hallazgos constitucionales, y algunas veces disfunción orgánica e insuficiencia hepática. Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (referirse a Reacciones Adversas). Descontinúe el Celsentri y otros agentes sospechosos inmediatamente si se desarrollan signos o síntomas de reacciones cutáneas o de hipersensibilidad graves. El retardo en el paro del tratamiento con Celsentri o con otros fármacos sospechosos después del establecimiento del rash puede tener como resultado una reacción que ponga en riesgo la vida. Deberá monitorearse el estado clínico incluyendo a las aminotransferasas hepáticas y la terapia apropiada iniciada.

Seguridad cardiovascular

Utilícese con precaución en pacientes con un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares.

Durante los estudios Fase 3 en pacientes adultos que habían recibido tratamiento previamente, con virus con tropismo CCR5, diez sujetos (1.2%) que recibieron Celsentri (en comparación con uno bajo placebo) presentaron eventos de cardiopatías isquémicas [seis pacientes (1.4%) en el grupo de Celsentri una vez al día y cuatro pacientes (0.9%) en el grupo de dos veces al día]. Estos sujetos generalmente tenían cardiopatías o factores de riesgo cardíacos antes del uso de Celsentri, y la contribución relativa de Celsentri a estos eventos se desconoce.

En el estudio Fase 2b/3 en pacientes que no habían recibido tratamiento previamente, tres sujetos (0.8%) que recibieron CELSENTRI presentaron eventos relacionados con cardiopatías isquémicas y cinco sujetos (1.4%) que recibieron efavirenz presentaron dichos efectos (exposición total 506 y 508 pacientes-año para Celsentri y efavirenz, respectivamente).

Hipotensión Postural

Cuando se administró Celsentri en estudios con voluntarios sanos a dosis más elevadas que la dosis recomendada, se observaron casos de hipotensión postural sintomática con mayor frecuencia que con el placebo. Deberá tenerse precaución cuando se administre Celsentri a pacientes con insuficiencia renal grave, tienen un historial de, o factores de riesgo para, hipotensión postural o que estén recibiendo medicamentos concomitantes que se sepa disminuyan la presión sanguínea.

Pacientes con insuficiencia renal grave tratados con inhibidores potentes de la CYP3A o reforzados con inhibidores de la proteasa (PIs) tienen un mayor riesgo de presentar hipotensión postural debido al aumento en las concentraciones de Maraviroc.

Pacientes con padecimientos cardiovasculares concomitantes pueden estar en un riesgo mayor de presentar eventos adversos cardiovasculares disparados por la hipotensión postural.

Insuficiencia Renal

Un estudio evaluó la farmacocinética y seguridad de Celsentri en sujetos adultos con distintos grados de insuficiencia renal en comparación con voluntarios sanos. En este estudio se observaron disminuciones transitorias en la media de la depuración de creatinina en sujetos con insuficiencia renal leve a moderada así como en los voluntarios sanos que recibieron 150 mg de

Celsentri (Frecuencia de dosificación: voluntarios sanos - una vez cada 12 horas; insuficiencia leve - una vez cada 24 horas; insuficiencia moderada - una vez cada 48 horas) y saquinavir/ritonavir 1000/100 mg dos veces al día la cual se resolvió con la continuación la dosificación. No existió una relación entre la disminución en la media de la depuración de creatinina, y la creatinina sérica basal media. En general, Celsentri fue bien tolerado en este estudio reportándose más eventos adversos (la mayoría leves) en sujetos con insuficiencia renal leve a moderada recibiendo Celsentri y saquinavir/ritonavir.

La Tabla 2 proporciona normas para el ajuste de la dosis y/o del intervalo para pacientes adultos con insuficiencia renal con y sin inhibidores potentes de la CYP3A co-administrados.

Síndrome de Reconstitución Inmune

En pacientes infectados con VIH con deficiencia inmune grave al momento del inicio de la terapia antirretroviral altamente activa (HAART), pueden surgir una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales y causar condiciones clínicas graves, o deterioro de los síntomas. Normalmente, dichas reacciones se han observado dentro de las primeras semanas o meses de inicio de la HAART. Ejemplo relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas, y neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (conocido anteriormente como *Pneumocystis carinii*). Cualquier síntoma inflamatorio deberá ser evaluado y se deberá iniciar tratamiento cuando sea necesario. También se han reportado trastornos autoinmunes (tales como la enfermedad de Graves, polimiositis y síndrome de Guillain-Barre) ocurriendo en el síndrome de reconstitución inmune, sin embargo, el tiempo de presentación es mas variable, y puede ocurrir muchos meses después del inicio del tratamiento y algunas veces puede ser de presentación atípica.

Tropismo

Celsentri sólo deberá utilizarse si solo es detectable el VIH-1 con tropismo CCR5 (es decir que no se detecten virus con tropismo CXCR4 o dual/mixto) determinado por un método de detección adecuadamente validado y sensible (referirse a Indicaciones, Dosis y Administración y Farmacodinamia). El tropismo viral no puede predecirse a partir del historial de tratamiento o determinarse a partir de muestras almacenadas; sólo puede usarse una muestra fresca del paciente para determinar el tropismo viral.

En pacientes infectados con VIH-1 pueden ocurrir cambios en el tropismo viral a través del tiempo. Por lo tanto, es necesario iniciar la terapia poco después de la prueba de tropismo.

Ajuste de la dosis

Información para Pacientes

Debe advertirse a los pacientes que las terapias antirretrovirales incluyendo a Celsentri no han mostrado evitar el riesgo de transmisión de VIH a los demás mediante contacto sexual o contaminación con sangre. Ellos deben continuar usando las precauciones apropiadas. También deberá informarse a los pacientes que Celsentri no es una cura para la infección por VIH-1.

Nuevas reacciones adversas: Información de estudios clínicos

Adultos

Celsentri ha sido estudiado en 1374 pacientes infectados con VIH-1 que recibieron al menos una dosis de Celsentri durante tres estudios clínicos Fase 3. Esto incluye 426 pacientes que ya habían recibido tratamiento y 360 pacientes que no habían recibido tratamiento anteriormente, quienes recibieron 300 mg (dosis equivalente) dos veces al día y 414 pacientes que ya habían recibido tratamiento y 174 pacientes que no habían recibido tratamiento previamente quienes recibieron 300 mg una vez al día. El perfil de seguridad de Celsentri se basa en 786 pacientes infectados con VIH-1 quienes recibieron 300 mg (dosis equivalente) de CELSENTRI dos veces al día. La evaluación de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento se basa en información combinada de dos estudios fase 3 en pacientes adultos a los que ya se había administrado tratamiento (MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2) y un estudio en pacientes adultos que no habían recibido tratamiento previamente (MERIT) en pacientes infectados con VIH-1, con tropismo CCR5.

El índice de discontinuación permanente debida a cualquier reacción adversa fue similar en pacientes que habían recibido el tratamiento previamente, recibiendo Celsentri dos veces al día + tratamiento de base optimizado (OBT por sus siglas en inglés) (3.5%) y aquellos que recibieron OBT exclusivamente (3.3%) e inferior en pacientes que no habían recibido el

tratamiento de previamente, recibiendo 300 mg de Celsentri dos veces al día en comparación con aquellos que recibieron efavirenz.

Las reacciones adversas se encuentran enlistadas por clase de sistema orgánico (SOC - por sus siglas en inglés) y frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan en orden de gravedad decreciente. Las frecuencias se definen como 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 ($< 1/10,000$). Las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio presentadas a continuación no están ajustados de acuerdo a la exposición.

Pacientes que ya habían recibido tratamiento

La Tabla 4 y Tabla 5 resumen toda la información del tratamiento doble ciego (dos veces al día=551, placebo=160 pacientes años de exposición) combinada a partir de los estudios Fase 3 MOTIVATE 1 y 2.

Tabla 4 Reacciones adversas de todas las intensidades que ocurrieron entre pacientes que ya habían recibido tratamiento recibiendo 300 mg (dosis equivalente) de CELSENTRI dos veces al día + OBT con una incidencia de $\square$ 1% y en una proporción mayor que los pacientes recibiendo placebo + OBT (en los estudios MOTIVATE 1 & MOTIVATE 2 juntos)

Clase de sistema orgánico	Reacción adversa	Mayor frecuencia
Trastornos metabólicos y de la alimentación	Disminución de peso	Común
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Común
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica, mareo, parestesia, disgeusia, somnolencia	Común
Respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos	Común
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, distensión abdominal, estreñimiento, dispepsia	Común
Trastornos hepatobiliares	Alanino aminotransferasa (ALT) incrementada, aspartato aminotransferasa (AST) incrementada, gama-glutamilttransferasa (GGT) incrementada	Común
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash, alopecia	Común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmos musculares, dolor de espalda, dolor en las extremidades, creatina fosfocinasa sanguínea incrementada	Común
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Astenia, fatiga	Común

Anormalidades de laboratorio en pacientes que ya habían recibido tratamiento

Tabla 5 Anormalidades clínicamente significativas Grado 3 o 4 en pruebas de laboratorio (criterio ACTG) reportadas en pacientes que ya habían recibido tratamiento recibiendo CELSENTRI, 300 mg (dosis

equivalente) dos veces al día + OBT con una incidencia de $\geq 1\%$ y en una proporción mayor que pacientes recibiendo placebo + OBT (en los estudios MOTIVATE 1 & MOTIVATE 2 juntos)

Parámetro de Laboratorio	Intervalo de la anormalidad	Grado	CELSENTRI—dos veces al día + OBT N=421 ¹ (%)	OBT solo N=207 (%)
Lipasa	>2xULN – 5xULN	3	10/171 (5.8)	9/93 (9.7)
	>5xULN	4	3/173 (1.7)	0/93 (0)
Recuento absoluto de neutrófilos	0.5-0.75 x10 ³ /mm ³	3	13/420 (3.1)	6/207 (2.9)
	<0.5 x10 ³ /mm ³	4	5/420 (1.2)	0/207 (0)
Bilirrubina	>2.5xULN – 5xULN	3	24/421 (5.7)	10/207 (4.8)
	>5xULN	4	4/421 (1.0)	3/207 (1.4)
AST	>5xULN – 10xULN	3	19/421 (4.5)	7/207 (3.4)
	>10xULN	4	6/421 (1.4)	1/207 (0.5)

¹Porcentajes basados en el total de pacientes evaluados para cada parámetro de laboratorio

ULN=límite superior de la normalidad (por sus siglas en inglés)

Los estudios MOTIVATE 1 y MOTIVATE 2 se abrieron después de la visita de la semana 48 del último paciente enrolado, así los pacientes elegibles pudieron cambiar a la extensión en fase abierta con MVC BID hasta la semana 96. Se completó una fase observacional subsecuente hasta los 5 años para evaluar la incidencia de Objetivos de Seguridad a Largo Plazo/Objetivos Selectos (LTS/SE por sus siglas en Inglés) incluyendo muerte, eventos definitorios de SIDA, insuficiencia hepática, IM/isquemia cardiaca, malignidades, rabdomiolisis y otros eventos infecciosos graves bajo tratamiento con MVC. La incidencia de esos objetivos selectos fue consistente con los datos de la semana 96.

Pacientes – que no habían recibido tratamiento previamente

La Tabla 6 y la Tabla 7 resumen reacciones adversas y anormalidades en las pruebas de laboratorio del estudio MERIT Fase III en pacientes que no habían recibido tratamiento previo.

Tabla 6 Reacciones adversas de intensidad moderada o mayor ocurriendo en pacientes que no había recibido tratamiento previo recibiendo 300 mg de CELSENTRI dos veces al día con una incidencia de $\geq 1\%$ (MERIT)

Clase de sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Común
Trastornos del metabolismo y de la alimentación	Anorexia	Común
Trastornos psiquiátricos	Depresión, sueños anormales, insomnio	Común
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, somnolencia	Común
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, náusea, diarrea, vómito	Común
Trastornos hepatobiliares	ALT incrementada, AST incrementada	Común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de cuello	Común
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fatiga, astenia	Común

Anormalidades de laboratorio en pacientes adultos que no habían recibido tratamiento previamente

Tabla 7 Anormalidades en las pruebas de laboratorio clínicamente significativas Grado 3 o 4 (criterio ACTG) reportadas en pacientes que no habían recibido tratamiento, recibiendo 300 mg de CELSENTRI dos veces al día con una incidencia de $\geq 1\%$ (MERIT)

Parámetro de laboratorio	Intervalo de anormalidad	Grado	CELSENTRI 300 mg dos veces al día N=360 ¹ (%)	Efavirenz 600 mg una vez al día N=361 ¹ (%)
--------------------------	--------------------------	-------	--	--

ALT	>5.0xULN - 10.0xULN	3	11/353 (3.1)	12/350 (3.4)
	>10.0xULN	4	3/353 (0.8)	2/350 (0.6)
AST	>5.0xULN - 10.0xULN	3	8/353 (2.3)	12/350 (3.4)
	>10.0xULN	4	6/353 (1.7)	2/350 (0.6)
Creatina cinasa	>10.0xULN 20.0xULN	3	10/353 (2.8)	11/350 (3.1)
	20.0xULN	4	4/353 (1.1)	6/350 (1.7)
Amilasa sérica	>2.0xULN - 5.0xULN	3	14/352 (4.0)	20/350 (5.7)
	>5.0xULN	4	1/352 (0.3)	1/350 (0.3)
Hemoglobina	6.5 - 6.9 g/dL	3	2/352 (0.6)	2/350(0.6)
	<6.5 g/dL	4	8/352 (2.3)	6/350 (1.7)
Recuento absoluto de neutrófilos	500 - 749 /mm ³	3	15/352 (4.3)	14/349 (4.0)
	<500/mm ³	4	5/352 (1.4)	3/349 (0.9)

Porcentajes basados en el total de pacientes evaluados para cada parámetro de laboratorio

ULN: Límite superior de la normalidad

Otras reacciones adversas clínicamente significativas, de intensidad moderada o superior ocurrieron en menos de 1% de los pacientes adultos

recibiendo Celsentri en estudios Fase 2b/3 incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson.

En pacientes infectados con VIH con deficiencia inmune grave, pueden surgir una reacción inflamatoria a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales al momento de iniciar la terapia antirretroviral combinada (CART).

Durante la fase de extensión abierta del estudio, cuando se abrió después de la última visita del último paciente en la semana 96, los sujetos pudieron ser elegibles para continuar el tratamiento con el mismo medicamento que habían recibido durante el estudio al que habían sido randomizados. Los resultados de Seguridad a la semana 240 fueron consistentes con aquellos observados a la semana 96.

Información post comercialización

Muy ocasionalmente, se han reportado, reacciones de hipersensibilidad severas. Estas incluyeron eritema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), reacciones cutáneas severas (SJS y TEN) así como hepatotoxicidad e insuficiencia hepática con características alérgicas.

En casos raros, se ha reportado hipotensión postural que puede resultar en síncope.

3.1.9.2 FLUMEX® SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

Expediente : 19913115
Radicado : 2017147296
Fecha : 11/10/2018
Interesado : Allergan de Colombia S.A

Composición: Cada mL contiene 1mg de Fluorometolona

Forma farmacéutica: suspensión oftálmica

Indicaciones: Tratamiento de afecciones inflamatorias de la córnea y la conjuntiva.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, lesiones bacterianas fungosas o virales de la córnea y la conjuntiva.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto CCDS versión 4.0

Nueva dosificación:

Posología y método de administración

Para uso tópico oftálmico únicamente. Agite la suspensión antes de usar. Instile 1 gota en el saco conjuntival 2 a 4 veces por día.

Durante las primeras 24 a 48 horas la frecuencia de dosificación puede ser incrementada a una aplicación cada cuatro horas. Tenga cuidado de no suspender la terapia prematuramente.

La dosis puede ser reducida, pero se debe tener precaución de no discontinuar la terapia prematuramente. En condiciones crónicas, el abandono del tratamiento debe ser realizado gradualmente, disminuyendo la frecuencia de las aplicaciones.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Lesiones bacterianas, fungosas o virales de la córnea y la conjuntiva, incluyendo, superficiales (o epiteliales) queratitis por herpes simplex (queratitis dendrítica), vaccinia y varicela. Infección del ojo por micobacterias.

Condiciones fúngicas de las estructuras oculares.

Uso pediátrico

No existen estudios adecuados y bien controlados en pacientes pediátricos por debajo de los 2 años de edad.

Sobredosis

No se han asociado problemas por sobredosis por vía oftálmica. Si es accidentalmente ingerido, tomar líquidos para diluir.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas con el uso de Flumex® suspensión oftálmica en la pos-comercialización. Debido a que el reporte pos-comercialización es voluntario y de una población de tamaño incierto, no es posible estimar confiablemente la frecuencia de estas reacciones.

Nuevas interacciones:

Aunque se espera una exposición sistémica baja con los corticoesteroides de administración tópica oftálmica, el tratamiento conjunto con inhibidores de la CYP3A puede incrementar el riesgo de presentar efectos secundarios sistémicos.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto CCDS versión 4.0**

Nueva dosificación:

Posología y método de administración

Para uso tópico oftálmico únicamente. Agite la suspensión antes de usar. Instile 1 gota en el saco conjuntival 2 a 4 veces por día.

Durante las primeras 24 a 48 horas la frecuencia de dosificación puede ser incrementada a una aplicación cada cuatro horas. Tenga cuidado de no suspender la terapia prematuramente.

La dosis puede ser reducida, pero se debe tener precaución de no discontinuar la terapia prematuramente. En condiciones crónicas, el abandono del tratamiento debe ser realizado gradualmente, disminuyendo la frecuencia de las aplicaciones.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. Lesiones bacterianas, fungosas o virales de la córnea y la conjuntiva, incluyendo, superficiales (o epiteliales) queratitis por herpes simplex (queratitis dendrítica), vaccinia y varicela.

Infección del ojo por micobacterias.

Condiciones fúngicas de las estructuras oculares.

Uso pediátrico

No existen estudios adecuados y bien controlados en pacientes pediátricos por debajo de los 2 años de edad.

Sobredosis

No se han asociado problemas por sobredosis por vía oftálmica. Si es accidentalmente ingerido, tomar líquidos para diluir.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas con el uso de Flumex® suspensión oftálmica en la pos-comercialización. Debido a que el reporte pos-comercialización es voluntario y de una población de tamaño incierto, no es posible estimar confiablemente la frecuencia de estas reacciones:

Trastornos oculares: incremento de presión intraocular, irritación del ojo, hiperemia ocular o de la conjuntiva, dolor del ojo, alteración visual, sensación de cuerpo extraño, edema del párpado, visión borrosa, secreción del ojo, prurito del ojo, aumento del lagrimeo, edema o hinchazón del ojo, midriasis, cataratas (incluyendo las sub-capsulares), queratitis ulcerativa, infección ocular (incluyendo infecciones bacterianas, fúngicas y virales), defecto del campo visual, queratitis punteada.

Sistema inmune: reacciones de hipersensibilidad

Sistema nerviosos: Disgeusia

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: erupción cutánea.

Nuevas interacciones:

Aunque se espera una exposición sistémica baja con los corticoesteroides de administración tópica oftálmica, el tratamiento conjunto con inhibidores de la CYP3A puede incrementar el riesgo de presentar efectos secundarios sistémicos.

3.1.9.3. DOLEX NIÑOS 3.2% JARABE DOLEX NIÑOS 100 mg TABLETAS MASTICABLE

Expediente : 19933739/32187
Radicado : 2017166083/2017166086
Fecha : 15/11/2017
Interesado : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada 100mL contienen 3.2g de Acetaminofen
- Cada tableta masticable contiene 100mg de Acetaminofen Encapsulado 92% (Acetaminofen 92% + Etilcelulosa 8%) Equivalente A Acetaminofen

Forma farmacéutica: Jarabe / Tableta Masticable

Indicaciones: Analgésico, Antipiretico

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al acetaminofén o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Precauciones y advertencias: En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento que contiene acetaminofén/paracetamol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, no deben consumir las formulaciones que contienen sorbitol. Cada 5 ml del producto contienen 2 gramos de sorbitol. Si los síntomas persisten, consulte a su médico. Manténgase el producto fuera del alcance de los niños.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Grupo Etario
- Modificación de contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Información Para Prescribir Producto 1: Dolex Niños 3.2% Jarabe: Versión 13 (Octubre de 2017) GDS V7.0
- Información Para Prescribir Producto 2: Dolex Niños 100 mg Tabletas masticables: Versión 13 (Octubre de 2017) GDS V7.0

Nueva Dosificación:

Producto 1: Dolex Niños 3.2% Jarabe

Información para prescribir:

Para niños de 2 a 12 años:

Se administra únicamente por vía oral.

Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).

Presione (empuje) fuertemente la tapa de seguridad hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda.

Mida la cantidad exacta de líquido en el dosificador que viene con el producto, el cual esta graduado en mililitros y le permite medir la dosis de acuerdo al peso.

Haga que el niño tome el líquido. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de Peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (mL)
12,0 – 14,0	2	4,5
14,1 – 16,0	3	5,5
16,1 – 18,-	4	6
18,2 – 20,1	5	6,5
20,2 – 22,2	6	7
22,3 – 25,0	7	8
25,1 – 28,1	8	9
28,2 – 31,7	9	10
31,8 – 36,0	10	11,5
36,1 – 41,0	11	13
41,1 – 45,0	12	14,5

La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.

No exceder la dosis recomendada.

No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas

Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.

Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el período más corto de tratamiento.

No use por más de 3 días sin consultar al médico.

Información para el consumidor:

Para niños de 2 a 12 años: Elija la dosis según el peso actual del niño, si no lo sabe consulte la edad en la siguiente tabla. Presione fuertemente la tapa hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda. Mida la cantidad exacta con el dosificador (jeringa) siguiendo las siguientes instrucciones y haga que el niño tome el jarabe.

Introduzca el dosificador (jeringa) en el frasco, la cual deberá estar limpia y seca.

Extraiga con el dosificador (jeringa) la cantidad de jarabe requerida. Verifique que la cantidad de mililitros medida en el dosificador coincida con la recomendada en la tabla.

Administre únicamente por vía oral.

Para saber la dosis adecuada siga la siguiente tabla o consulte a su médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (años)	Dosis (mL)
12.0 - 14.0	2	4.5
14.1 - 16.0	3	5.5
16.1 - 18.1	4	6
18.2 - 20.1	5	6.5
20.2 - 22.2	6	7
22.3 - 25.0	7	8
25.1 - 28.1	8	9
28.2 - 31.7	9	10
31.8 - 36.0	10	11.5
36.1 - 41.0	11	13
41.1 - 45.0	12	14.5

La dosis máxima en 24 horas es 60 mg/kg distribuida en dosis individuales de 10 mg/Kg.

No exceder la dosis recomendada.

No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas

Debe esperar mínimo 4 horas entre cada dosis.

Debe usar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia, y la duración de tratamiento más corta.

No use por más de 3 días sin consultar al médico

Producto 2: Dolex Niños 100 mg Tabletas masticables

Información para prescribir:

Para niños de 2 a 12 años.

Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).

Administrar únicamente por vía oral.

Haga que el niño mastique las tabletas. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de Peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (tabletas)
12,0 – 14,0	2	1,5
14,1 – 16,0	3	2,0
16,1 – 18,1	4	2,0
18,2 – 20,1	5	2,0
20,2 – 22,2	6	2,5
22,3 – 25,0	7	2,5

25,1 – 28,1	8	3,0
28,2 – 31,7	9	3,5
31,8 – 36,0	10	4,0
36,1 – 41,0	11	4,5
41,1 – 45,0	12	4,5

Niños de 2 a 12 años: La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.

No exceder la dosis recomendada.

No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas

Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.

Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el período más corto de tratamiento.

No use por más de 3 días sin consultar al médico

Niños menores de 2 años: No recomendado.

Información para el consumidor:

Para niños de 2 a 12 años.

Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño. Si no lo sabe, consulte la edad en la siguiente tabla

Administrar únicamente por vía oral.

Haga que el niño mastique las tabletas. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (años)	Dosis (tabletas masticables)
12.0 – 14.0	2	1.5
14.1 – 16.0	3	2.0
16.1 - 18.1	4	2.0
18.2 - 20.1	5	2.0
20.2 - 22.2	6	2.5
22.3 - 25.0	7	2.5
25.1 - 28.1	8	3.0
28.2 - 31.7	9	3.5
31.8 - 36.0	10	4.0
36.1 - 41.0	11	4.5
41.1 - 45.0	12	4.5

La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.

No exceder la dosis recomendada.

No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas

Debe esperar mínimo 4 horas entre cada dosis.

Debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia y la duración de tratamiento más corta.

No use por más de 3 días sin consultar al médico

Niños menores de 2 años: No recomendado.

Sobredosis: (este ítem aplica para los 2 productos)

Información para prescribir:

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

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

Antídoto: N-acetilcisteína o Metionina.

Información para el consumidor:

Sobredosis: Si excedió la dosis recomendada, acudir inmediatamente al hospital incluso si no hay síntomas, debido al riesgo de falla hepática.

Nuevo Grupo Etario:

Producto 1: Dolex Niños 3.2% Jarabe

Información para prescribir:

Para niños de 2 a 12 años:

Se administra únicamente por vía oral.

- Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).
- Presione (empuje) fuertemente la tapa de seguridad hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda.
- Mida la cantidad exacta de líquido en el dosificador que viene con el producto, el cual esta graduado en mililitros y le permite medir la dosis de acuerdo al peso.
- Haga que el niño tome el líquido. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de Peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (mL)
12,0 – 14,0	2	4,5
14,1 – 16,0	3	5,5
16,1 – 18,-	4	6
18,2 – 20,1	5	6,5
20,2 – 22,2	6	7
22,3 – 25,0	7	8
25,1 – 28,1	8	9
28,2 – 31,7	9	10
31,8 – 36,0	10	11,5
36,1 – 41,0	11	13
41,1 – 45,0	12	14,5

- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el período más corto de tratamiento.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico.

Información para el consumidor:

Para niños de 2 a 12 años: Elija la dosis según el peso actual del niño, si no lo sabe consulte la edad en la siguiente tabla. Presione fuertemente la tapa hacia abajo y sin dejar de presionar, gírela a la izquierda. Mida la cantidad exacta con el dosificador (jeringa) siguiendo las siguientes instrucciones y haga que el niño tome el jarabe.

- Introduzca el dosificador (jeringa) en el frasco, la cual deberá estar limpia y seca.
- Extraiga con el dosificador (jeringa) la cantidad de jarabe requerida. Verifique que la cantidad de mililitros medida en el dosificador coincida con la recomendada en la tabla.
- Administre únicamente por vía oral.

Para saber la dosis adecuada siga la siguiente tabla o consulte a su médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (años)	Dosis (mL)
12.0 - 14.0	2	4.5
14.1 - 16.0	3	5.5
16.1 - 18.1	4	6
18.2 - 20.1	5	6.5

20.2 - 22.2	6	7
22.3 - 25.0	7	8
25.1 - 28.1	8	9
28.2 - 31.7	9	10
31.8 - 36.0	10	11.5
36.1 - 41.0	11	13
41.1 - 45.0	12	14.5

- La dosis máxima en 24 horas es 60 mg/kg distribuida en dosis individuales de 10 mg/Kg.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Debe esperar mínimo 4 horas entre cada dosis.
- Debe usar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia, y la duración de tratamiento más corta.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico

Producto 2: Dolex Niños 100 mg Tabletas masticables

Información para prescribir:

Para niños de 2 a 12 años.

- Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño (use las edades únicamente como guía).
- Administrar únicamente por vía oral.
- Haga que el niño mastique las tabletas. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de Peso (Kg)	Edad (Años)	Dosis (tabletas)
12,0 – 14,0	2	1,5
14,1 – 16,0	3	2,0
16,1 – 18,1	4	2,0
18,2 – 20,1	5	2,0
20,2 – 22,2	6	2,5
22,3 – 25,0	7	2,5
25,1 – 28,1	8	3,0
28,2 – 31,7	9	3,5
31,8 – 36,0	10	4,0
36,1 – 41,0	11	4,5
41,1 – 45,0	12	4,5

- Niños de 2 a 12 años: La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Tiempo mínimo que debe haber entre cada dosis: 4 horas.
- Se debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia en el período más corto de tratamiento.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico
- Niños menores de 2 años: No recomendado.

Información para el consumidor:

Para niños de 2 a 12 años.

- Busque la dosis de acuerdo al peso actual del niño. Si no lo sabe, consulte la edad en la siguiente tabla
- Administrar únicamente por vía oral.
- Haga que el niño mastique las tabletas. Si el niño excedió la dosis recomendada, debe acudir inmediatamente al médico.

Rango de peso (Kg)	Edad (años)	Dosis (tabletas masticables)
12.0 – 14.0	2	1.5
14.1 – 16.0	3	2.0
16.1 - 18.1	4	2.0
18.2 - 20.1	5	2.0
20.2 - 22.2	6	2.5
22.3 - 25.0	7	2.5
25.1 - 28.1	8	3.0
28.2 - 31.7	9	3.5
31.8 - 36.0	10	4.0
36.1 - 41.0	11	4.5
41.1 - 45.0	12	4.5

- La dosis máxima diaria es de 60 mg/kg la cual debe ser administrada en dosis divididas de 10 mg/kg distribuidas en un periodo de 24 horas.
- No exceder la dosis recomendada.
- No administrar más de 4 dosis en un periodo de 24 horas
- Debe esperar mínimo 4 horas entre cada dosis.
- Debe utilizar la dosis más baja necesaria para lograr la eficacia y la duración de tratamiento más corta.
- No use por más de 3 días sin consultar al médico

- Niños menores de 2 años: No recomendado

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Producto 1: Dolex Niños 3.2% Jarabe

Información para prescribir:

- Contiene Acetaminofén. No usar con otros productos que contengan Acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen Acetaminofén puede conducir a una sobredosis.
- La sobredosis de Acetaminofén puede causar falla hepática, la cual puede requerir trasplante de hígado o conducir a la muerte.
- Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el Acetaminofén. Pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia hepática o renal, deben consultar con el médico antes de tomar este medicamento.
- Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal, grandes consumidores crónicos de alcohol o que tienen sepsis.
- En pacientes con estados de deficiencia de glutatión, el uso de Acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.
- Este producto contiene sorbitol, el cual puede causar molestias gastrointestinales y un efecto laxante leve.
- Cada mililitro del jarabe contiene 0.4 g de sorbitol
- Si los síntomas persisten, consulte a su médico.
- Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.

Uso En Embarazo y Lactancia:

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

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

Información para el consumidor:

Precauciones y advertencias: Contiene Acetaminofén. No exceder la dosis recomendada ya que puede causar daño grave al hígado. No usar este medicamento si el niño está usando otro medicamento que contiene acetaminofén

excepto por recomendación médica. Siempre leer y seguir lo descrito en el empaque. Consultar al médico antes de usar si el niño: tiene problemas en hígado o riñón; está bajo de peso o desnutrido, (es posible que deba evitar el consumo del producto por completo o limitar la cantidad de acetaminofén que pueda tomar); Tiene una infección severa, está gravemente desnutrido o bajo de peso, o es consumidor crónico de alcohol, (esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica cuyos signos incluyen: respiración profunda, rápida, con dificultad; sensación de malestar/nauseas o de estar enfermo/vómito, pérdida del apetito, en cuyo caso debe contactar al médico de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas). Este producto tiene sorbitol, el cual puede tener un efecto laxante o causar diarrea. Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños. Consultar al médico si los síntomas persisten.

Producto 2: Dolex Niños 100 mg Tabletas Masticables

Información para prescribir:

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

Uso En Embarazo y Lactancia:

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

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

Información para el consumidor:

Precauciones y advertencias: Contiene Acetaminofén. No exceder la dosis recomendada ya que puede causar daño grave al hígado. No usar este medicamento si el niño está usando otro medicamento que contiene acetaminofén excepto por recomendación médica. Siempre leer y seguir lo descrito en el empaque. Consultar al médico antes de usar si el niño: tiene problemas en hígado o riñón; está bajo de peso o desnutrido; (es posible que deba evitar el consumo del producto por completo o limitar la cantidad de acetaminofén que pueda tomar); Tiene una infección severa, está gravemente desnutrido o bajo de peso, o es consumidor crónico de alcohol (esto puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica cuyos signos incluyen: respiración profunda, rápida, con dificultad; sensación de malestar/nauseas o de estar enfermo /vómito; pérdida del apetito, en cuyo caso debe contactar al médico de inmediato si presenta una combinación de estos síntomas. Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños. Consultar al médico si los síntomas persiste.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere ser estudiado junto con los alcances realizados por el interesado con números de radicados 20181031184 del 20/02/2018 y 20181031195 del 20/02/2018 para los productos de la referencia.

3.1.13. UNIFICACIONES

3.1.13.1. FURAZOLIDONA

Radicado : 20181001461

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Furazolidona en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada 100 ml de suspensión contiene 0.3333 g

Forma farmacéutica:

Suspensión oral

Indicaciones:

Tratamiento de giardiasis e infecciones gastrointestinales leves producidas por gérmenes sensibles a la Furazolidona.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la Furazolidona, pacientes con daño de la función renal deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, por el riesgo de que desencadene anemia hemolítica. Niños menores de un mes y primer trimestre del embarazo. No ingerir bebidas alcohólicas.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Antes de su administración se debe evaluar riesgo beneficio.

La aparición de poli neuropatía axonal sensorial o sensomotora es una complicación común de este medicamento. Esta neuropatía puede aparecer en cualquier momento durante la terapia y permanecer por meses, años o volverse permanente. Los pacientes con mayor riesgo de sufrirla son los diabéticos, anémicos, en falla renal, los pacientes que tengan desbalances hidroelectrolíticos y aquellos con deficiencia de vitamina B12 o que sufran enfermedades debilitantes. Se recomienda suspender su uso al primer signo de neuropatía.

Durante el tratamiento no deberán ingerirse bebidas alcohólicas. Los pacientes hipersensibles a otros nitrofuranos, pueden también ser hipersensibles a este medicamento.

La Furazolidona es hepato tóxica: la reacción puede comenzar como hepatitis y llegar a convertirse en falla fulminante. Descontinuar si se observan signos de hepatitis.

Las reacciones adversas a nivel pulmonar se desarrollan en pacientes con tratamientos prolongados (6 meses o más); en pacientes que requieran esas terapias prolongadas, se debe medir la función pulmonar con frecuencia.

El uso prolongado puede resultar en superinfecciones, incluida la colitis pseudomembranosa y diarrea asociada a *Clostridium difficile*.

En ocasiones poco frecuentes, el consumo concomitante de bebidas alcohólicas o preparaciones que contiene alcohol con la administración de Furazolidona puede ocasionar efectos secundarios como enrojecimiento de la cara, dificultad para respirar, desmayos, sensación de opresión en el pecho. Efectos que desaparecen luego de 24 horas sin tratamiento. También puede presentarse si toma bebidas alcohólicas hasta 4 días después de terminar el tratamiento con Furazolidona.

Con la administración de Furazolidona con determinados alimentos, bebidas u otros medicamentos puede causar reacciones adversas como hipertensión arterial grave. Los alimentos y bebidas añejadas o fermentados generalmente contienen tiramina u otras sustancias que aumenten la presión arterial.

No se debe ingerir los alimentos mencionados por al menos 2 semanas después de tomar la Furazolidona. Es posible que continúe la reacción durante este periodo.

La administración de Furazolidona puede tomar el color de la orina a anaranjado o rojizo oscuro. Se recomienda cumplir con el tratamiento completo. Se recomienda administrar con los alimentos para reducir la irritación gastrointestinal.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos

Dosis habitual: 100 mg cada 6 horas

Duración del tratamiento:

Diarrea bacteriana, cólera: 5 a 7 días. En ocasiones se pueden administrar tratamientos más cortos (2 a 5 días).

Giardiasis: 7-10 días. Los tratamientos de menos de 7 días están asociados con una reducción en la eficacia (20% después de 5 días contra 92% después de 7 días).

Pediatría

Niños mayores a 1 mes y niños: 1,25 mg/kg/dosis cada 6 horas.

Duración del tratamiento:

Diarrea bacteriana, cólera: 5 a 7 días.

Giardiasis: 7-10 días.

Dosis máxima: 8.8 mg/kg/día.

Población especial:

Embarazo:

Está contraindicado durante el primer trimestre de embarazo. Los estudios realizados en animales han revelado efectos adversos en el feto pero no hay estudios controlados en mujeres o no se dispone de estudios en mujeres y animales. Sólo se deben administrarse en el segundo y tercer trimestre si el beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia: no existe evidencia de seguridad durante la lactancia. No se recomienda su uso. Debe evaluarse riesgo beneficio de suspender la lactancia.

Población pediátrica: No se recomienda su uso en niños menores de 1 mes. Insuficiencia hepática: Es un medicamento hepatotóxico, se debe usar con precaución en esta población.

Enfermedad renal: Administrar con precaución en pacientes con daño renal.

Adulto mayor: No se encuentra información acerca del uso de este medicamento en esta población.

Vía de Administración

Vía Oral

Interacciones

No se recomienda el uso de Furazolidona con cualquiera de los siguientes medicamentos:

Amitriptilina: Neurotoxicidad, síndrome serotoninérgico (hipertensión, hipertermia, mioclonia, cambios en el estado mental.

Apraclonidina: Potenciación de los efectos de inhibición de la monoamino oxidasa

Atomoxetina: Riesgo de aumento de síndrome serotoninérgico (hipertermia, rigidez, mioclonia, inestabilidad autónoma con posibles fluctuaciones rápidas de signos vitales y cambios en el estado mental que incluye agitación extrema progresiva al delirio y coma.

Azul de metileno: Incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Benzfetamina: Crisis hipertensiva (dolor de cabeza, hiperpirexia, hipertensión)
Brimonidina: Urgencia hipertensiva o emergencias.

Citalopram: Debilitamiento, hiperreflexia, incoordinación.
Clovoxamina: Debilitamiento, hiperreflexia, incoordinación.
Ciclobenzaprina: Crisis hipertensivas (dolor de cabeza, hiperpirexia, hipertensión) o severos ataques convulsivos.
Ciproheptadina: Prolongados e intensificados efectos anticolinérgicos
Dexmetilenidato: Crisis hipertensa
Dextroanfetamina: Prolongados e intensificados efectos anticolinérgicos
Dietilpropion: Crisis hipertensa (dolor de cabeza, hiperpirexia, hipertensión)
Doxilamina: Prolonga e intensifica efectos anticolinérgicos (ejemplo. Boca seca, constipación, disminución de orina y sudoración)
Escitalopram: Debilitamiento, hiperreflexia e incoordinación.
Femoxetina: Incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico (hipertensión, taquicardia, hipertermia, mioclonia, cambios en el estado mental)
Fenilefrina: Crisis hipertensiva (cefalea, palpitaciones, rigidez de cuello).
Fluoxetina: Incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico (hipertensión, taquicardia, hipertermia, mioclonia, cambios en el estado mental)
Fluvoxamina: Incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico (hipertensión, taquicardia, hipertermia, mioclonia, cambios en el estado mental)
Guanadrel: Disminución de la respuesta antihipertensiva del guanadrel o una crisis hipertensiva cuando el paciente ya ha iniciado inhibidores de la MAO.
Guaraná: Cefalea aguda e incremento de la presión sanguínea.
Ginkgo Biloba: Incrementa el riesgo de efectos adversos por inhibición de la MAO.
Ginseng: Insomnio, temblores, cefalea, agitación, incremento de la depresión.

Glimepirida: Incremento del riesgo de hipoglucemia.
Hidrocodona: Depresión del SNC (sedación, letargia, disartria)
Hidromorfona: Toxicidad del SNC o cambios en la presión sanguínea.
Hidroxitriptofano: Aumento de riesgo de síndrome serotoninérgico (hipertensión, hipertermia, mioclonia, cambios en el estado mental).

Hierba de San Juan: Incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico (hipertensión, hipertermia, mioclonia, cambios en el estado mental) y riesgo de crisis hipertensiva.

Imipramina: Incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico (hipertensión, hipertermia, mioclonia, cambios en el estado mental).

Insulina: Incremento del riesgo de hipoglicemia.

Isocarboxazida: Riesgo aumentado de crisis hipertensiva o convulsiva.

Levometadilo: Aumento de los niveles de Levometadilo o metabolitos activos.

Levodopa: Crisis hipertensiva.

Maprotilina: Neurotoxicidad, convulsiones.

Mate: Cefalea aguda, incremento de la presión sanguínea.

Mazindol: Crisis hipertensiva.

Meperidina: Incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico o toxicidad por opioides.

Metadona: Aumento de riesgo de síndrome serotoninérgico

Metanfetaminas: Crisis hipertensiva.

Metaxalona: Incrementa el riesgo de síndrome serotoninérgico.

Metformina: Incrementa el riesgo de hipoglicemia.

Metildopa: Crisis hipertensiva (cefalea, palpitaciones, rigidez de cuello).

Metilfenidatos: Crisis hipertensivas (cefalea, palpitaciones, rigidez de cuello).

Metoclopramida: Incrementa el riesgo de crisis hipertensiva.

Milnacipran: Toxicidad del sistema nervioso central o síndrome serotoninérgico

Mirtazapina: Incremento del riesgo serotoninérgico (hipertensión, hipertermia, mioclonia, cambios del estado mental).

Morfina: Potenciación de la depresión respiratoria y del SNC.

Nefazodona: Incremento del riesgo serotoninérgico (hipertensión, hipertermia, mioclonia, cambios del estado mental).

Nefopam: Aumento de excitación del SNC

Norepinefrina: Crisis hipertensiva (cefalea, hiperpirexia, hipertensión).

Opipramol: Neurotoxicidad, síndrome serotoninérgico, convulsiones.

Oxicodona: Depresión del SNC (sedación, letargia, disartria).

Oximetazolina: Incremento de presión sanguínea.

Paroxetina: Incremento del riesgo serotoninérgico (hipertensión, hipertermia, mioclonia, cambios del estado mental).

Fendimetrazina: Crisis hipertensiva.

Pseudoefedrina: Crisis hipertensiva (cefalea, hiperpirexia, hipertensión)
Propanolol: Hipotensión postural.
Remifentanil: Riesgo de síndrome serotoninérgico.
Reserpina: Aumenta niveles de catecolamina
Sertralina: Incremento del riesgo serotoninérgico (hipertensión, hipertermia, mioclonia, cambios del estado mental).
Sibutramina: Neurotoxicidad o síndrome serotoninérgico.
Sumatriptan: Incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico (hipertensión, hipertermia, mioclonia, cambios en el estado mental).
Tapentadol: Neurotoxicidad, síndrome serotoninérgico, crisis hipertensiva.
Terbenazina: Aumento de niveles de catecolaminas.
Tramadol: Incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico.
Tranilcipromina: Riesgo aumentado de crisis hipertensiva.
Trazodona: Incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico (hipertensión, hipertermia, mioclonia, cambios en el estado mental).
Triptofano: Incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico (hipertensión, hipertermia, mioclonia, cambios en el estado mental).
Venlafaxina: Incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico (hipertensión, hipertermia, mioclonia, cambios en el estado mental).
Zimedina: Incremento del riesgo de síndrome serotoninérgico (hipertensión, hipertermia, mioclonia, cambios en el estado mental).
Albuterol: Aumento de agitación, taquicardia, hipomanía
Altreamina: Riesgo aumentado de hipotensión ortostática severa
Anfetamina: Crisis hipertensiva
Adfomoterol: Riesgo aumentado de hipotensión ortostática severa.
No se recomienda la combinación de Furazolidona con los siguientes alimentos o bebidas:
Aguacate: Crisis hipertensiva (cefalea, palpitaciones, rigidez de cuello).
Jugo de naranja: Crisis hipertensiva (cefalea, hiperpirexia, hipertensión).

Reacciones Adversas

Serios:

Cardiovasculares: Hipertensión.

Endocrinos: Hipoglucemia

Gastrointestinales: hemorragia gastrointestinal

Hematológicos: agranulocitosis, anemia, eosinofilia, hemolisis, anemia hemolítica, leucopenia, púrpura.

Hepáticos: hepatotoxicidad, ictericia.

Inmunológicos: reacción de hipersensibilidad.

Neurológicos: neuropatía, neurotoxicidad, somnolencia.

Psiquiátricos: mareo, manía, agitación psicomotora, desórdenes psicóticos.

Renales: uroanálisis anormal, orina coloreada, nefritis, oliguria.

Efectos respiratorios: disnea, eosinofilia pulmonar

Otros: reacción disulfirámica con alcohol.

Comunes:

Dermatológicos: rash.

Gastrointestinales: dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito.

Neurológicos: mareos, dolor de cabeza, insomnio, vértigo.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica fueron incluidos en Norma Farmacológica 4.2.6.0.N10.

3.1.13.2. TIOSULFATO DE SODIO

Radicado : 2016068133

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Tiosulfato de Sodio en la siguiente concentración y forma farmacéutica:

Concentración:

Cada ampolla de 5 mililitros contiene 200 mg de Tiosulfato de Sodio

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

Indicaciones:

Coadyuvante en el manejo de Intoxicación por cianuro después de la administración de nitrito de sodio o nitrito de amilo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Controle de cerca la hemodinámica durante y después de la administración de nitrito de sodio y tiosulfato de sodio, y reduzca las tasas de infusión si se produce hipotensión.

Siga las pautas de dosificación reducidas en pacientes pediátricos.

Sulfitos

El producto farmacéutico de tiosulfato de sodio puede contener pequeñas impurezas de sulfito de sodio. La presencia de una cantidad traza de sulfitos en este producto no debe disuadir la administración del medicamento para el tratamiento de situaciones de emergencia, incluso si el paciente es sensible al sulfito.

El tiosulfato de sodio se excreta por vía renal y por lo tanto el riesgo de reacciones puede aumentar en pacientes con falla renal.

Dosificación y Grupo Etario:

Identificación de Pacientes con Envenenamiento por Cianuro

El envenenamiento por Cianuro puede ser por inhalación, ingestión, exposición dérmica, incluyendo humo de incendios en espacios cerrados

Las fuentes de envenenamiento por cianuro incluyen cianuro de hidrógeno y sus sales, plantas cianogénicas, nitrilos alifáticos y exposición prolongada al nitroprusiato de sodio.

La presencia y el alcance de la intoxicación con cianuro a menudo se desconocen inicialmente. No existe una prueba en sangre específica para cianuro rápida y confirmatoria. Las decisiones de tratamiento deben tomarse sobre la base de la historia clínica y los signos y síntomas de la intoxicación con cianuro.

El olor característico de las almendras amargas puede no ser obvio, y no es detectable por todos los individuos.

Los síntomas comunes son:

Cefalea

Confusión

Disnea

Opresión torácica

Nausea

Los signos son:

Estado mental alterado

Convulsiones o coma

Midriasis

Taquipnea

Bradipnea / Apnea

Hipertensión / Hipotensión

Colapso cardiovascular

Vomito

La inyección de tiosulfato sódico se administra por inyección intravenosa lenta. Si se administra nitrito de sodio en el tratamiento del envenenamiento por cianuro, se debe administrar tiosulfato de sodio inmediatamente después de la infusión de nitrito de sodio.

Adultos

La dosis usual es de 12.5 g (solución al 20% y al 25%).

Administrar 10-12.5 g (50 ml de solución al 20 o 25%, respectivamente) diluidos en 200 ml SSN o DAD 5% pasar en goteo de 10cc/ min en 25 minutos.

Si los signos de toxicidad por cianuro persisten después de 30 minutos a 2 horas de la administración, se puede repetir la dosis de Nitrito de Sodio y Tiosulfato de Sodio.

Niños

La dosis usual es de 400 mg/kg (1.65 ml/kg de una solución al 20% y al 25%) IV diluidos, administrados a una velocidad de 0.625-1.25 gr/minuto (2.5-5 ml/minuto).

La dosis máxima es de 12.5 g (solución al 20% y al 25%).

También la dosis se puede basar en las concentraciones de hemoglobina:

Concentración de hemoglobina	Dosis de Tiosulfato de Sodio
------------------------------	------------------------------

8 gr/dl	
---------	--

10 gr/dl	
----------	--

12 gr/dl	
----------	--

14 gr/dl	1.10 ml/kg de Solución al 25%
----------	-------------------------------

1.35 ml/kg de Solución al 25%	
-------------------------------	--

1.65 ml/kg de Solución al 25%	
-------------------------------	--

1.95 ml/kg de Solución al 25%	
-------------------------------	--

Ancianos

No se requiere ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años.

Condición de Venta:

Con formula facultativa

Adicionalmente, la concentración de principio activo y forma farmacéutica fueron incluidos en Norma Farmacológica 4.2.6.0.N10.

3.1.13.3. TIAMINA

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el mismo principio activo en presentación tableta de 300 mg.

Composición: Cada tableta contiene 300 mg de tiamina clorhidrato

Forma farmacéutica: tableta

Indicaciones: Tratamiento y prevención de la deficiencia de tiamina en mayores de 18 años

Contraindicaciones: hipersensibilidad al medicamento o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Para tiamina es recomendable la administración por vía oral siempre que sea posible sobre la administración parenteral, como por ejemplo intravenosa. Dado que la administración intravenosa e incluso intramuscular en raros casos puede conducir a la aparición de reacciones anafilácticas en pacientes predispuestos.

Los individuos sensibilizados por exposición profesional a tiamina que les produjo dermatitis de contacto, pueden experimentar una recaída tras la ingesta de tiamina.

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de tiamina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción. No se recomienda utilizar tiamina tabletas 300 mg durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

La tiamina se excreta a la leche materna. La información sobre los efectos de este producto en recién nacidos y bebés es insuficiente.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: la influencia de tiamina comprimidos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Dosificación:

Adultos y adolescentes a partir de 18 años: para el tratamiento de síntomas claros de deficiencia, la dosis recomendada es 1 comprimido recubierto al día (300 mg) por vía oral. El tratamiento en general no debe ser superior a 2 semanas de forma continuada.

Forma de administración: vía oral. Se recomienda ingerir los comprimidos con cantidad suficiente de agua preferiblemente durante una comida.

Población pediátrica

No se dispone de datos

Reacciones adversas:

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones alérgicas y anafilácticas, reacciones de hipersensibilidad con sus respectivas manifestaciones clínicas y de laboratorio que incluyen síndrome asmático, reacciones leves a moderadas en la piel y/o tracto respiratorio, tracto gastrointestinal y/o sistema cardiovascular. Los síntomas pueden incluir rash, prurito, urticaria, angioedema y dificultad cardio-respiratoria. Estas reacciones, no obstante ocurren normalmente en administración por vía parenteral. si ocurre una reacción alérgica, el tratamiento debe ser interrumpido y consultar un profesional sanitario.

Trastornos gastrointestinales: reacciones gastrointestinales leves como náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal y gastrointestinal, dificultad para tragar.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: dermatitis de contacto en pacientes predispuestos

Trastornos cardiovasculares: taquicardia, dolor torácico

Trastornos del sistema respiratorio: disnea.

Interacciones:

5-fluorouracilo: inhibe el efecto de la tiamina.

Medicamentos bloqueantes neuromusculares: podría aumentar el efecto de estos medicamentos en administración conjunta con tiamina.

Los antagonistas de tiamina thiosemicarbazone y 5-fluorouracil pueden neutralizar efecto de la tiamina. Los pacientes que usan cualquiera de estos tratamientos pueden necesitar su tiamina dosis ajustada. La tiamina podría dar resultados falsos positivos para la determinación de urobilinógeno. La reacción de ehrlich. Las dosis altas de tiamina pueden interferir con la espectrofotometría ensayos de concentración plasmática de teofilina.

Condición de venta: con fórmula médica

Vía de administración: oral

3.1.14 MODIFICACIÓN DE CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

3.1.14.1. ACUPAN SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20108472
Radicado : 2017144278
Fecha : 17/10/2017
Interesado : Laboratorios Biopas Belle S.A.

Composición: Cada ampolla por 2 mL contiene 20 mg de clorhidrato de nefopam.
Forma farmacéutica: Solución inyectable
Indicaciones: Acupan está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de las afecciones dolorosas agudas, especialmente de los dolores post-operatorios.
Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Niños menores de 15 años, por falta de estudios clínicos
Convulsiones o antecedentes de trastornos convulsivos
Riesgos de retención urinaria relacionada con trastornos uretro-prostáticos.
Riesgo de glaucoma de ángulo agudo.

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

- Modificación de Reacciones adversas.
- Modificación de Vías de administración.
- Inserto e Información para prescribir Versión: v.May2017.

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

Nuevas Reacciones adversas:

Las reacciones adversas que han sido reportados se enumeran a continuación por clase - sistema- órganos y por frecuencia como se define a continuación: Muy frecuentes (> 1/10), Frecuentes (> 1/100, <1/10), Poco

frecuentes ($> 1/1.000$, $< 1/100$), poco frecuentes ($> 1/10.000$ $< 1/1.000$), Raras ($> 1/10.000$, $< 1 / 1.000$) e indeterminadas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Psiquiatría:

Raros: Excitabilidad*, irritabilidad*, alucinación, abuso, farmacodependencia.

Indeterminadas: Estado de confusión

Sistema Nervioso Central:

Muy frecuentes: Somnolencia

Frecuentes: Vértigo*

Raros: Convulsión*

Indeterminadas: Coma

Corazón:

Frecuentes: Taquicardia*, palpitación*

Gastrointestinal:

Muy frecuentes: Náuseas con o sin vómito

Frecuentes: Boca seca*

Riñón:

Frecuentes: Retención urinaria

General:

Muy frecuentes: Hiperhidrosis*

Raros: Malestar

Sistema inmunitario:

Raros: Reacción de hipersensibilidad (urticaria, edema de Quincke, shock anafiláctico)

*Otros efectos antimuscarínicos podrían aparecer incluso si nunca se informó

Nuevas Vías de administración:

Intramuscular profunda

Intravenosa

Adicionalmente, se considera que el inserto y la IPP deben:

Ajustar las Advertencias y precauciones a las aprobadas mediante concepto emitido en Acta No. 25 de 2015 SEMPB, numeral 3.1.1.3., en el sentido de adicionar la siguiente: “Acupan no está indicado para el tratamiento de afecciones dolorosas crónicas” y modificar la información relacionada con alcohol: “Consumo de alcohol: Aumento del efecto sedante. Puede afectar la

capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinarias. Evitar tomar bebidas alcoholizadas y medicamentos que contengan alcohol” en el Inserto.

Ajustar la Posología a la aprobada mediante concepto emitido en Acta No. 25 de 2015 SEMPB, numeral 3.1.1.3., en el sentido de adicionar el siguiente texto: “Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia del Acupan en niños menores de 15 años” en el Inserto e IPP.

Ajustar las Interacciones en el sentido de adicionar las siguientes: Se recomienda no administrar nefopam a los pacientes que reciben IMAOs (inhibidores de la monoamina oxidasa) para depresión. Se debe usar con precaución en los que reciben antidepresivos tricíclicos. Los efectos adversos de nefopam pueden ser aditivos a los de otras drogas con actividad antimuscarínica o simpaticomimética, en el inserto e IPP.

**3.1.14.2 XIGDUO®XR 5mg/1000mg
XIGDUO® XR 10mg/1000 mg**

Expediente : 20082695 / 20093349
Radicado : 2017167005 / 2017167007
Fecha : 17/02/2017
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene: 6.15 mg de dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 5 mg de dapagliflozina y 1000 mg de clorhidrato de metformina.

Cada tableta recubierta contiene 12.3 mg de dapagliflozina propanodiol monohidrato equivalente a 10 mg de dapagliflozina y 1000 mg de clorhidrato de metformina.

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones: Dapagliflozina y metformina HCL (de liberación prolongada) tabletas recubiertas está indicado en adultos de 18 años en adelante que padezcan de diabetes mellitus del tipo 2 como complemento de la dieta y del ejercicio para mejorar el control glucémico.

En pacientes que no están controlados de manera adecuada en sus dosis máximas toleradas de metformina sola.

En pacientes en sus dosis máximas toleradas de metformina junto con otros productos medicinales para reducir la glucosa, entre ellos la insulina, cuando estos no proporcionan un control adecuado de la glucemia.

En pacientes que ya reciben el tratamiento con la combinación de dapagliflozina y metformina como tabletas separados.

Contraindicaciones:

Pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (niveles de creatinina sérica mayor o igual a 1,5 mg/dl (hombres), mayor o igual a 1,4 mg/dl (mujeres) o TFGE < 60 ml/min/ 1,73 m² o DEPCR <60 ml/min depuración anormal de creatinina). - acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma. - hipersensibilidad a alguno de los principios activos o a cualquiera de los excipientes. - Menores de 18 años.

Nuevas precauciones y advertencias:

No usar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para tratar la cetoacidosis diabética. Indicado exclusivamente para diabetes tipo 2.

Al prescribir, al inicio y durante el tratamiento con Xigduo® XR, tener en cuenta los factores predisponentes a la cetoacidosis diabética (deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de la diabetes, o ingesta de alcohol).

Evaluar el riesgo de cetoacidosis diabética ante síntomas inespecíficos: náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, aun con niveles de glucemia < 250 mg/dL.

Interrumpir inmediatamente en caso de síntomas de acidosis láctica durante el tratamiento.

Evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo.

No usar en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ETET).

Considerar la interrupción temporal del producto en pacientes que desarrollan hipovolemia.

Puede ser necesario reducir la dosis de insulina y los secretagogos de insulina cuando se coadministra con Dapagliflozina y Metformina HCl (de liberación prolongada).

Suspender tratamiento en caso de embarazo. No usar durante el 2° y 3er trimestre del embarazo ni durante la lactancia.

No recomendado en pacientes pediátricos, ni mayores de 75 años.

No se recomienda ajuste de dosis en función de la edad.
Consultar con su médico en caso de síntomas de infecciones del tracto urinario
La experiencia en pacientes con falla cardíaca es limitada.

No administrar en pacientes con enfermedad hepática.

No consumir alcohol en exceso.

Interrumpir temporalmente antes de cualquier estudio con medios de contraste intravasculares, antes de cualquier intervención quirúrgica y en pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave hasta resolver la situación.

Suspender en caso de: afección asociada a hipoxemia, sepsis o deshidratación; sospecha de cetoacidosis (en este caso realizar determinación de cuerpos cetónicos) ó signos de lesión renal aguda (disminución de la cantidad de la orina, inflamación en los miembros inferiores, desaliento, dolor abdominal).

Usar con precaución en pacientes con factores predisponentes a la cetoacidosis.
No reiniciar tratamiento en pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con Xigduo® XR, a menos que otros factores hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.
Riesgo de desarrollar lesión renal aguda

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

- Modificación de Advertencias y precauciones.

- Información para prescribir Clave: 3-2017, Fecha preparación de la versión: Octubre de 2017.
- Terminación del llamado a revisión de oficio para los productos de la referencia.

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

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o cualquiera de los excipientes.

Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como la acidosis láctica, cetoacidosis diabética o precoma diabético).

Insuficiencia renal moderada a severa (niveles de creatinina sérica ≥ 1.5 mg/dL [hombres], ≥ 1.4 mg/dL [mujeres] o TFGe < 60 mL/min/1.73 m² o DepCr < 60 mL/min depuración anormal de creatinina).

Condiciones agudas con potencial de alterar la función renal, como:

Deshidratación

Infección severa

Shock

Administración intravascular de agentes de contraste yodados.

Condiciones agudas o crónicas que pueden causar hipoxia de tejidos, como:

Insuficiencia cardíaca descompensada

Insuficiencia respiratoria

Infarto de miocardio reciente

Shock

Insuficiencia hepática.

Intoxicación aguda con alcohol, alcoholismo.

Lactancia.

Nuevas precauciones y advertencias:

No usar en pacientes con diabetes tipo 1 ni para tratar la cetoacidosis diabética.

Indicado exclusivamente para diabetes tipo 2.

Al prescribir, al inicio y durante el tratamiento con Xigduo® XR, tener en cuenta los factores predisponentes a la cetoacidosis diabética (deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso,

infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de la diabetes, o ingesta de alcohol).

Evaluar el riesgo de cetoacidosis diabética ante síntomas inespecíficos: náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, aun con niveles de glucemia < 250 mg/dL.

Interrumpir inmediatamente en caso de síntomas de acidosis láctica durante el tratamiento.

Evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo.

No usar en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ETET). Considerar la interrupción temporal del producto en pacientes que desarrollan hipovolemia.

Puede ser necesario reducir la dosis de insulina y los secretagogos de insulina cuando se coadministra con Dapagliflozina y Metformina HCl (de liberación prolongada).

Suspender tratamiento en caso de embarazo. No usar durante el 2° y 3er trimestre del embarazo ni durante la lactancia.

No recomendado en pacientes pediátricos, ni mayores de 75 años. No se recomienda ajuste de dosis en función de la edad.

Consultar con su médico en caso de síntomas de infecciones del tracto urinario

La experiencia en pacientes con falla cardiaca es limitada.

No administrar en pacientes con enfermedad hepática.

No consumir alcohol en exceso.

Interrumpir temporalmente antes de cualquier estudio con medios de contraste intravasculares, antes de cualquier intervención quirúrgica y en

pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave hasta resolver la situación.

Suspender en caso de: afección asociada a hipoxemia, sepsis o deshidratación; sospecha de cetoacidosis (en este caso realizar determinación de cuerpos cetónicos) ó signos de lesión renal aguda (disminución de la cantidad de la orina, inflamación en los miembros inferiores, desaliento, dolor abdominal).

Usar con precaución en pacientes con factores predisponentes a la cetoacidosis.

No reiniciar tratamiento en pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con Xigduo® XR, a menos que otros factores hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.

No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes que estén recibiendo diuréticos del asa.

Se debe tener precaución en pacientes para los que una caída de la presión arterial inducida por dapagliflozina pudiera suponer un riesgo, tales como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes con tratamiento antihipertensivo con antecedentes de hipotensión o pacientes de edad avanzada.

Como medida de precaución, no se recomienda el uso de este medicamento en pacientes que estén siendo tratados de forma concomitante con pioglitazona.

Riesgo de desarrollar lesión renal aguda

Se ha observado un aumento de casos de amputación de miembros inferiores (principalmente del dedo del pie) con otro inhibidor SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase.

Adicionalmente, se considera que la IPP debe ajustarse en lo siguiente:

Contraindicaciones, a las aprobadas en la presente Acta.

Advertencias y precauciones, en el sentido de incluir la información relacionada con el “Uso en pacientes tratados con pioglitazona” y “Uso en pacientes con riesgo de hipotensión y/o desequilibrios electrolíticos”.

Posología y las Advertencias y precauciones, acorde con las Contraindicaciones aprobadas, en el sentido de modificar la siguiente frase: “Ya que la función hepática insuficiente se ha asociado a algunos casos de acidosis láctica en pacientes que toman metformina, generalmente se debe evitar Xigduo® XR en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de insuficiencia hepática”, así: “Ya que la función hepática insuficiente se ha asociado a algunos casos de acidosis láctica en pacientes que toman metformina, el uso de Xigduo® XR está contraindicado en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de insuficiencia hepática”.

Ajustar las Reacciones adversas a las aprobadas en Registro sanitario y mediante concepto emitido en Acta No. 27 de 2014 numeral 3.1.4.5.; o en caso contrario, solicitar expresamente la modificación de las Reacciones adversas aportando soporte científico robusto.

En cuanto al llamado a Revisión de oficio emitido en el Acta No. 10 de 2017, numeral 3.7.1., se considera que el interesado presentó respuesta satisfactoria y recomienda dar por terminado el llamado a revisión de oficio.

3.3. CONSULTAS

3.3.1. HIDRALITOS 60 MEQ/L + ZINC

Expediente : 20100927
Radicado : 2015142044
Fecha : 27/10/2015
Interesado : Grupo de registros sanitarios de la dirección de medicamentos y productos biológicos

Composición: Cada 100 ml de solución oral contiene Dextrosa Anhidra equivalente a Dextrosa Monohidrato 6,00000 mg, Cloruro de Potasio 6,00000 mg, Cloruro de Sodio 6,00000 mg, Citrato de Sodio dihidrato 6,00000 mg, Gluconato de Zinc 6,00000 mg.

Forma farmacéutica: Solución Oral

Indicaciones: Tratamiento de la deshidratación moderada a grave por pérdida de líquidos y electrolitos. Contiene Zinc para ayudar a reponer el Zinc perdido durante la deshidratación por pérdida de líquidos y electrolitos.

Contraindicaciones y advertencias: Contraindicado en pacientes con vómito intratable, íleo adinámico, insuficiencia renal, obstrucción intestinal, perforación intestinal o deshidratación severa. Precauciones y advertencias: no lo consuma si el sello protector está roto. Una vez abierto el envase, consúmase el contenido dentro de las 24 horas siguientes y deséchese el sobrante. Durante el embarazo o período de lactancia consulte al médico.

Solicitud:

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar respecto de la seguridad y pertinencia del uso de agentes preservantes tipo Acido Benzoico/Benzoato de Sodio, dentro de las formulaciones de Soluciones de Rehidratación Oral (SRO) empleadas en el tratamiento de la deshidratación moderada a grave por pérdida de líquidos y electrolitos, considerando el esquema posológico propuesto por la OMS para cuadros diarreicos en bebés, niños y adultos y las recomendaciones de dosis máxima de ingesta diaria (5mg/Kg día) dada por varios entes (OMS, FAO, FDA, IPCS, SCCP European Commission) para este tipo de agentes debido a su toxicidad y reacciones adversas.

Así mismo se solicita extrapolar dicho concepto para los productos de este tipo que tienen preservantes en sus formulaciones y que a la fecha cuentan con Registro Sanitario.

Se resalta que en el mercado se manejan diferentes formulaciones para Soluciones de Rehidratación Oral que no contienen agentes preservantes ya que son estériles.

Se presenta la respuesta dada al requerimiento hecho mediante Acta No. 18 de 2017 Segunda Parte 3.11.2., respecto a lo mencionado en la solicitud.

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

respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 18 de 2017 SEMPB Segunda Parte, numeral 3.11.2., acogiendo a la recomendación en el sentido de retirar el preservante benzoato de sodio y producir una solución oral esteril.

Adicionalmente, la Sala hace extensivo el concepto del Acta No. 18 de 2017 SEMPB Segunda Parte, numeral 3.11.2., a las soluciones de rehidratación oral empleadas en el tratamiento de la deshidratación moderada a grave por pérdida de líquidos y electrolitos, que tengan dentro de las formulaciones agentes preservantes tipo ácido benzoico/benzoato de sodio.

3.3.2. NORMODIGEST®

Expediente : 20090680
Radicado : 2015114830/2017060400
Fecha : 03/05/2017
Interesado : BCN Medical S.A.
Fabricante : Reyoung Pharmaceutical Co., Ltd. - China

Composición:
Cada tableta contiene 40mg de Otilonio Bromuro

Forma Farmacéutica: Tableta

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora evaluar la información allegada con la solicitud mediante radicados 2015114830 del 02/09/2015 y 2017060400 del 03/05/2017, en el sentido de incluir en Normas Farmacológicas la Forma farmacéutica Tabletas Dispersables para el principio activo Bromuro de Otilonio - 40 mg, conforme la formulación allegada. Como soporte de la solicitud el interesado en folios 1-30 del radicado 2017060400 del 03/05/2017 allegó estudios de Bioequivalencia, en donde se emplea como referencia el producto SPASMOMEN demostrando su equivalencia terapéutica.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la información farmacológica para el producto de la referencia es la siguiente:

Concentración:

Cada tableta recubierta contiene Bromuro de Otilonio 40.00 mg

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Indicaciones:

Antiespasmódico del tracto gastrointestinal en adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o a alguno de sus excipientes, hipertrofia prostática, glaucoma, íleo paralítico o estenosis pilórica, obstrucción intestinal.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Este medicamento debe administrarse con precaución en pacientes poli medicados y/o de edad avanzada, pacientes con glaucoma, hipertrofia de próstata, estenosis pilórica, insuficiencia hepática o renal, taquicardia, insuficiencia cardíaca, hipertiroidismo, colitis ulcerosa y reflujo gastroesofágico.

Dosificación y Grupo Etario:**Posología:**

La dosis recomendada de Bromuro de Otilonio es de 40 mg (1 tableta) dos o tres veces al día.

Población pediátrica:

Bromuro de Otilonio no ha sido estudiado en niños ni adolescentes. Por lo tanto, la seguridad y eficacia no han sido establecidas y el producto no debe emplearse en niños ni adolescentes.

Las tabletas deben tomarse 20 minutos antes de las comidas con medio vaso de agua. La duración máxima del tratamiento es de 4 semanas.

Vía de Administración:

Oral

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas se presentan clasificadas por órganos y sistemas, en orden descendiente de frecuencias (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.):

Los efectos adversos que a continuación se describen para Bromuro de Otilonio 40 mg, se han clasificado como de “Frecuencia no conocida”(al no poder estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles).

- Trastornos del sistema nervioso
- Frecuencia no conocida: Cefaleas.
- Trastornos gastrointestinales
- Frecuencia no conocida: Nauseas, vómitos, dolor epigástrico.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
- Frecuencia no conocida: Urticaria
- Trastornos del oído y del laberinto
- Frecuencia no conocida: Vértigos
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
- Frecuencia no conocida: Fatiga

Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis.

En caso de sobredosis se pondrán en práctica las medidas estándar, lavado gástrico y tratamiento de soporte adecuado.

Condición de Venta: Con formula facultativa.

Norma Farmacológica: 8.1.5.0.N10

3.3.3. ZOPLICONA TABLETAS RECUBIERTAS 7.5MH

Radicado : 20183002507

Fecha : 20/03/2018

Interesado : Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora denuncia hecha con respecto a la condición de venta del producto de la referencia.

Por lo tanto solicita que se adelante la evaluación actualizada de las contraindicaciones y advertencias y/o recomendaciones de uso que deban adicionarse para el activo mencionado y del producto de la referencia, en aras de prevenir posibles problemas de salud como el relacionado por el denunciante.

Adicionalmente, revisar si es pertinente emitir una alerta sanitaria.

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

3.3.4. OMNISCAN INYECTABLE

Radicado : 17131215 / 17133473
Fecha : 07/12/2017 – 14/12/2017
Interesado : GE Healthcare Colombia S.A.S.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora pronunciamiento realizado por la comisión europea, relacionando a las decisiones a ser ejecutadas por los estados miembros en base a las conclusiones científicas del PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) de la agencia europea de medicamentos y el dictamen formulado por el CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) en referencia a la revisión de la seguridad de los agentes de contraste para uso humano que contienen gadolinio y una o varias de las sustancias activas ácido gadobenico, ácido ganopentenico, ácido gadoterico, ácido gadoxetico, gadobrutol, gadodiamida, gadoteidol, gadoversetammida.

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

3.3.5. PROXIGEL® GEL

Radicado : 20181006285
Expediente : 35873
Fecha : 15/01/2018
Interesado : Colmed Ltda.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la información relacionada en la renovación del registro sanitario ya que las indicaciones y contraindicaciones no se encuentran en actas de la Comisión Revisora:

Indicaciones:

Tratamiento sintomático del dolor secundario a traumatismos leves y moderados.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al piroxicam. Puede presentarse sensibilidad cruzada con otros antiinflamatorios no esteroideos; por tanto no debe administrarse a pacientes en quienes estos fármacos inducen síntomas de asma, rinitis, angioedema o urticaria.

Advertencia:

Si no se observa respuesta satisfactoria en una semana consultar a su médico. No se han establecido la seguridad del producto durante el embarazo y lactancia. Si se presenta irritación local se deberá discontinuar. No aplicar en los ojos, mucosas o lesiones abiertas de piel o cuando existen otras lesiones de piel que afectan el área de aplicación ni en niños menores de 12 años.

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

3.4. ACLARACIONES

3.4.1. AL QUIBAZINA®

Expediente : 20139593

Radicado : 20181008057

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora corrige el concepto emitido en el Acta No. 09 de 2018, numeral 3.1.6.9., en el sentido de indicar que la información aprobada para el producto de la referencia en los ítems de Indicación y Vía de Administración es la siguiente y no la que aparece en el concepto anteriormente citado:

Indicación:

Dacarbazina está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma maligno metastasico.

Otras indicaciones para Dacarbazina como parte de una quimioterapia combinada son:

- Enfermedad de Hodgkin avanzada
- Los sarcomas avanzados del tejido blando en adultos (con excepción del mesotelioma y del sarcoma de Kaposi).

Vía de Administración: Intravenosa

3.4.2 LEVOCETIRIZINA 0.05 g/100 mL JARABE

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 09 de 2018 SEM, numeral 3.1.13.1., en el sentido de corregir la concentración, quedando así:

Concentración:

Cada 100 ml de jarabe contienen Levocetirizina clorhidrato 0.05 g

3.4.3. VITAMINA C

El grupo de apoyo a Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita aclarar el estado de la inclusión en el manual de normas farmacológicas para los siguientes productos farmacéuticos dada la existencia de registros sanitarios y comercialización sin fórmula médica:

PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
Vitamina C (Ácido Ascórbico + Ascorbato De Sodio Equivalentes A Vitamina C)	Tableta Masticable	100mg
Vitamina C	Tableta Masticable	500mg
Vitamina C	Capsula Dura	500mg

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora informa que los siguientes medicamentos se encuentran incluidos en la Norma Farmacológica 21.4.2.1.N10:

PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
Vitamina C (Ácido Ascórbico + Ascorbato De Sodio Equivalentes A Vitamina C)	Tableta Masticable	100mg
Vitamina C	Tableta Masticable	500mg
Vitamina C	Capsula Dura	500mg

Siendo las 16:00 del día 23 de Abril 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