



SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 11 DE 2021

SESIÓN ORDINARIA DEL 25 DE MAYO DE 2021

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

- 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica**
- 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración**
- 3.1.7 Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia**
- 3.1.8 Protocolo de biodisponibilidad y bioequivalencia**
- 3.1.9 Modificación de dosificación y posología**

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, previa verificación del quórum:

Dr. Jorge Eliecer Olarte Caro
Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Jose Gilberto Orozco Díaz
Dr. Guillermo José Pérez Blanco

Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora
Liseth Wilches Buitrago

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 09 de 2021 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica

3.1.5.1 SEDALAM

Expediente : 20200826
Radicado : 20211072214
Fecha : 15/04/2021
Interesado : AMAREY NOVA MEDICAL S.A.

Composición: Cada ampolla de 10 ml contiene 2 mg de lormetazepam

Forma farmacéutica: Solución inyectable y para perfusión

Indicaciones:

Adultos:

Lormetazepam Koehler está indicado:

- Para el tratamiento sintomático de las crisis agudas de tensión, excitación y ansiedad durante intervenciones quirúrgicas y diagnósticas, así como en cuidados intensivos
- Para la inducción de la anestesia

Población pediátrica:

En los niños de 2 o más años y en los adolescentes, Lormetazepam Koehler solo está indicado para su administración antes de intervenciones diagnósticas o quirúrgicas (anestesia, cuidados intensivos).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo, otras benzodiazepinas o a alguno de los excipientes.
- Historia conocida de dependencia del alcohol o de otros medicamentos o drogas
- Intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, analgésicos o psicótropos (neurolepticos, antidepresivos, litio)
- Miastenia grave
- Síndrome de apnea del sueño
- Insuficiencia respiratoria grave
- Insuficiencia hepática grave

Advertencias y precauciones:

Lormetazepam Koehler se administrará con especial cuidado a pacientes con:

- Ataxia espinal o cerebelosa,
- Insuficiencia renal.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Tolerancia

Los efectos hipnóticos del lormetazepam pueden reducirse después de su administración repetida durante algunas semanas.

Dependencia

El lormetazepam, como otras benzodiazepinas, comporta un riesgo de dependencia primaria, tanto física como psíquica. El riesgo de dependencia existe incluso si se aplica a diario durante pocas semanas. Así sucede no solo con el abuso de las dosis más altas, sino también de las dosis terapéuticas.

La interrupción brusca del tratamiento con lormetazepam, después de su administración diaria, puede asociarse a síntomas de abstinencia, como cefalea, dolores musculares, ansiedad extrema, tensión, agitación, confusión e irritabilidad, alteraciones del sueño y ensoñación. En los casos más graves se observan desrealización, despersonalización, hiperacusia, acorchamiento y hormigueo en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, el ruido y el contacto físico, alucinaciones o crisis epilépticas.

Pueden aparecer estos síntomas: temblor y sudoración que se acentúan hasta producir reacciones físicas (crisis convulsivas) y psíquicas peligrosas, del tipo de psicosis sintomática (por ejemplo, delirium por abstinencia).

Amnesia

Las benzodiazepinas inducen a veces amnesia anterógrada. Este estado sucede (casi siempre, unas horas) después de la administración del producto. El paciente no siempre recuerda lo que estaba haciendo. Para reducir este riesgo de amnesia anterógrada, que depende de la dosis, se garantizará al enfermo un sueño ininterrumpido suficiente de 7-8 horas.

Reacciones psiquiátricas

A veces, durante el tratamiento benzodiazepínico, se desenmascara y emerge una depresión previa. Esta reacción podría precipitar el suicidio de este tipo de pacientes. Entre los pacientes, cuyo estado de ansiedad se superponga a la depresión, el tratamiento con benzodiazepinas, aun cuando no se utilicen fundamentalmente como ansiolíticos, puede ocasionar manifestaciones depresivas severas que acaben potenciando las tendencias suicidas. Por eso, se recomienda tomar las precauciones correspondientes.

Las reacciones del tipo de inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, ideas delirantes, rabia, pesadillas, alucinaciones, psicosis, conducta inadecuada y otros efectos conductuales adversos ocurren, como se sabe, con el uso de benzodiazepinas.

Reacciones paradójicas

La posibilidad de reacciones paradójicas, del tipo de incremento de la agresividad, estados de excitación aguda, ansiedad, intención suicida, espasmos musculares, alteraciones del sueño, como discoimesis y disfilaxia, deben tenerse en cuenta.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Ante estas reacciones se suspenderá la administración de Lormetazepam Koehler.

Las reacciones psiquiátricas y paradójicas ocurren más en niños y pacientes de edad avanzada.

Administración repetida

En casos excepcionales, se puede requerir la administración repetida de Lormetazepam Koehler. El beneficio del tratamiento ha de sopesarse frente al riesgo de aparición de dependencia física y psíquica.

En principio, las inyecciones y, en especial, las perfusiones se administrarán en venas de gran calibre.

En general, se evitará la inyección y la perfusión en una vena pequeña para minimizar el riesgo de irritación venosa, que aumenta conforme disminuye el diámetro de la vena.

En casos aislados ocurren reacciones alérgicas (exantema) en la piel y en otros lugares.

Los pacientes con obstrucción de la vía respiratoria y con daño cerebral pueden sufrir una depresión respiratoria.

De ordinario, hay que vigilar al paciente de 6 a 12 horas después de administrar Lormetazepam Koehler.

En ocasiones, sobre todo cuando se administran dosis altas de lormetazepam o se aplica un tratamiento repetido, pueden aparecer alteraciones reversibles, del tipo de habla retardada o poco inteligible (trastornos en la articulación del habla), trastornos motores, deambulación inestable, alteraciones visuales/anomalías visuales (diplopía) y nistagmo.

El riesgo de aparición de efectos adversos se eleva entre los pacientes de edad avanzada. Hay que prevenir a estos pacientes de los riesgos de caída debido al efecto miorrelajante del lormetazepam.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los datos farmacocinéticos acerca de la administración de una dosis única de lormetazepam a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada son limitados. El aclaramiento plasmático reducido en estos pacientes ocasiona un aumento medio de hasta el doble de la concentración máxima y de la exposición sistémica (AUC) tras la administración oral de 0,03 mg/kg y el AUC aumentó aproximadamente en un 50 % tras la administración IV de 0,015 mg/kg. No obstante, no se dispone de datos farmacocinéticos procedentes de ensayos clínicos acerca de la administración de lormetazepam a esta población de pacientes.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se recomienda tratar con precaución a los pacientes con insuficiencia hepática, ya que las benzodiazepinas pueden desencadenar una encefalopatía.

Riesgo del uso concomitante de opioides:

El uso concomitante de Lormetazepam Koehler con opioides puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de medicamentos sedantes como benzodiazepinas o fármacos relacionados como Lormetazepam Koehler con opioides debe reservarse para los pacientes para quienes no son posibles otras opciones alternativas de tratamiento. Si se toma la decisión de recetar Lormetazepam Koehler conjuntamente con opioides, se deberá utilizar la dosis efectiva más baja, y la duración del tratamiento deberá ser lo más breve posible.

Se deberá hacer un seguimiento estrecho a los pacientes para identificar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este aspecto, se recomienda enfáticamente informar a los pacientes y sus cuidadores (cuando corresponda) para que tengan conocimiento de estos síntomas.

Población pediátrica

Lormetazepam Koehler no debe administrarse a niños y adolescentes, salvo que esté prevista su administración antes de intervenciones diagnósticas o quirúrgicas (anestesia, cuidados intensivos).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Durante el embarazo solo se administrará Lormetazepam Koehler de manera excepcional y si existe una razón médica de peso, ya que no se dispone de experiencia con la administración de lormetazepam a mujeres embarazadas.

Antes de administrar Lormetazepam Koehler a una mujer en edad fértil, el médico preguntará si está embarazada o cree estarlo.

Si se administran repetidamente benzodiazepinas durante el embarazo, el bebé puede presentar una dependencia física, con síntomas de abstinencia en el periodo posnatal.

Si, por razones médicas forzosas, se administrara Lormetazepam Koehler durante la última fase del embarazo, o durante el parto y el alumbramiento, podrían ocurrir efectos en el recién nacido del tipo de depresión respiratoria, hipotermia, disminución de la tensión muscular y dificultades para la succión mamaria (síndrome del bebé flácido) debido a la acción farmacológica de este medicamento.

El riesgo de malformación cuando se administran dosis terapéuticas de benzodiazepinas en la primera fase del embarazo humano parece ser bajo, si bien algunos estudios epidemiológicos revelan un mayor riesgo de hendidura palatina. Se han descrito casos de anomalías congénitas y retraso mental entre niños con exposición prenatal a las benzodiazepinas, después de sobredosis y tras la intoxicación con las mismas.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Lactancia

El lormetazepam se excreta con la leche humana. Por eso, no debe administrarse Lormetazepam Koehler a las madres lactantes. Cuando existan razones de peso para la administración repetida o de dosis altas de Lormetazepam Koehler (p. ej., estados de ansiedad que no se controlen de ninguna otra manera), se destetará al niño o se interrumpirá la lactancia materna.

Fertilidad

No existen datos disponibles en humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas Lormetazepam Koehler influye decisivamente en la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias, porque puede alterar la capacidad de reacción, incluso con un uso terapéutico. La situación empeora cuando se asocia con el alcohol.

Así pues, los pacientes no deben conducir vehículos ni utilizar maquinaria ni realizar actividades peligrosas durante el día de tratamiento. La decisión la tomará el médico responsable en cada caso y dependerá de la dosis y del estado concreto de reacción del paciente.

Si se emplea lormetazepam para preparar una intervención diagnóstica de forma ambulatoria, el alta del paciente se dará solo si está acompañado y se le aconsejará que no conduzca ningún vehículo.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se enumeran por frecuencia: Muy frecuentes ($>1/10$), frecuentes ($>1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($>1/1.000$ a $<1/100$), raras ($>1/10.000$ a $<1/1.000$), muy raras ($<1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas asociadas con el lormetazepam:

Clasificación por órgano o sistema	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Angioedema
Trastornos psiquiátricos	Humor depresivo, ideación suicida/intento de suicidio, alucinación, dependencia, ideas delirantes, síntomas de abstinencia (insomnio de rebote), agitación, agresividad, irritabilidad, inquietud.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



	ansiedad, pesadillas, conducta inapropiada, trastorno emocional, psicosis agudas
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareo, adormecimiento, sedación, amnesia, estado de vigilancia disminuido, trastornos de la concentración y tiempos de reacción prolongados, confusión, obnubilación de la conciencia, ataxia, debilidad muscular, disartria/habla arrastrada, alteraciones visuales, disgeusia, bradifrenia
Trastornos cardíacos	Taquicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Depresión respiratoria
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, náuseas, dolor abdominal alto, estreñimiento, xerostomía
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, urticaria, erupción
Trastornos renales y urinarios	Trastornos de la micción
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Trombosis, tromboflebitis, síntomas de extravasación, astenia, hiperhidrosis, fatiga
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Caída

Descripción de reacciones adversas seleccionadas (de frecuencia no conocida):

Trastornos psiquiátricos

Pueden producirse las denominadas reacciones paradójicas, como aumento de la agresividad, estado de agitación aguda, ansiedad, tendencias suicidas, espasmos musculares, trastornos del sueño. En caso de ocurrir, se debe suspender el tratamiento.

La suspensión abrupta tras la administración diaria prolongada de lormetazepam puede provocar trastornos del sueño y aumento de la actividad onírica. Puede intensificarse la ansiedad, la tensión, y también la excitación y la inquietud interior. Los síntomas pueden incluir temblor y sudoración, y pueden acentuarse a reacciones físicas (ataques convulsivos) y psicológicas, como las psicosis sintomáticas (por ejemplo, delirio por abstinencia).

Sistema nervioso

Las benzodiazepinas pueden provocar amnesia anterógrada.

Pueden producirse trastornos reversibles, como habla lenta o arrastrada (trastornos de la articulación), movimiento vacilante y marcha inestable, trastornos visuales como diplopía y nistagmo, especialmente con dosis altas y administración repetida.

Trastornos vasculares

Las inyecciones en una vena de calibre demasiado pequeño o una inyección intravenosa rápida pueden provocar irritación de la pared venosa, inflamación, cambios vasculares, trombosis o tromboflebitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

En los pacientes con obstrucción de las vías aéreas y daño cerebral puede ocurrir depresión respiratoria.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

En casos aislados, pueden presentarse reacciones cutáneas (exantema) y otras reacciones alérgicas.

Pacientes de edad avanzada

El riesgo de ocurrencia de efectos adversos es más elevado en los pacientes de edad avanzada, y dado el efecto de relajación muscular, se recomienda precaución (riesgo de caídas).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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: <http://www.notificaram.es>

Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando se utiliza de manera concomitante con otros depresores del SNC, del tipo neurolépticos, tranquilizantes, antidepresivos, hipnóticos, analgésicos, anestésicos y antihistamínicos, puede observarse una potenciación mutua de los efectos.

El uso concomitante de medicamentos sedantes como benzodiazepinas o fármacos relacionados como Lormetazepam Koehler con opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto acumulativo depresor del SNC. Se deberán limitar la dosis y la duración del uso concomitante.

Los efectos también se pueden modificar y potenciar de manera imprevisible si este producto se combina con el alcohol.

A veces, se potencian los efectos de los miorrelajantes.

La naturaleza y el grado de interacción no se pueden predecir con certeza cuando el paciente recibe tratamiento permanente con otros fármacos que influyen en las funciones circulatoria y respiratoria (p. ej., betabloqueantes, glucósidos cardioactivos, metilxantinas). Aquí también se incluyen los anticonceptivos orales y algunos antibióticos.

Por este motivo, antes de su administración parenteral, el médico deberá aclarar si el paciente está recibiendo el tratamiento permanente citado.

En estos casos, el tratamiento con lormetazepam requiere especial cautela.

Vía de administración: Intravenosa

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Dosificación y grupo etario

Posología y forma de administración

La posología y la duración del tratamiento se ajustarán a la capacidad de respuesta de cada paciente y a la naturaleza y gravedad de la enfermedad.

En general, se administrará la dosis mínima eficaz durante el tiempo más corto posible.

Posología

Se recomienda la posología siguiente:

- a) Premedicación antes de intervenciones bajo anestesia general En los días previos, en la noche previa y/o en el mismo día de la intervención:

Dosis recomendada de lormetazepam	Dosis equivalente de Lormetazepam Koehler
0,4 – 1 mg de lormetazepam	2 – 5 ml

- b) Sedación antes de intervenciones quirúrgicas bajo anestesia general

Dosis recomendada de lormetazepam	Dosis equivalente de Lormetazepam Koehler
0,4 – 2 mg de lormetazepam, equivalentes a 0,006 – 0,03 mg/kg de peso corporal	2 – 10 ml

- c) Sedación (inducción del sueño) durante intervenciones diagnósticas

Dosis recomendada de lormetazepam	Dosis equivalente de Lormetazepam Koehler
1 – 2 mg de lormetazepam, equivalentes a 0,015 – 0,03 mg/kg de peso corporal	5 – 10 ml

- d) Tratamiento sintomático de las crisis agudas de tensión, excitación y ansiedad y sedación básica antes de intervenciones bajo anestesia local

Antes de la anestesia:

Dosis recomendada de lormetazepam	Dosis equivalente de Lormetazepam Koehler
0,4 – 1 mg de lormetazepam, equivalentes a 0,006 – 0,015 mg/kg de peso corporal	2 – 5 ml

Y, además, durante la intervención, dependiendo de la profundidad de sedación deseada:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Dosis recomendada de lormetazepam	Dosis equivalente de Lormetazepam Koehler
hasta una dosis total de 2 mg de lormetazepam	hasta 10 ml

e) Tratamiento sintomático de las crisis agudas de tensión, excitación y ansiedad durante intervenciones diagnósticas

Dosis recomendada de lormetazepam	Dosis equivalente de Lormetazepam Koehler
0,6 – 1 mg de lormetazepam, equivalentes a 0,009 – 0,015 mg/kg de peso corporal	3 – 5 ml

f) Sedación básica en cuidados intensivos

Hasta una profundidad de sedación RASS de 0/-1 y, si fuera necesario, hasta RASS -3.

Dosis recomendada de lormetazepam	Dosis equivalente de Lormetazepam Koehler
0,2 – 0,4 mg de lormetazepam	1 – 2 ml

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Administre y dosifique con cuidado, sobre todo si falla la función cardíaca o respiratoria (insuficiencia cardiorrespiratoria). A menudo, la eliminación se retrasa en los pacientes de edad avanzada, por lo que el efecto de las benzodiazepinas podría potenciarse.

Pacientes con mal estado general

Pacientes con mal estado general, sobre todo aquellos con alteraciones psico-orgánicas, insuficiencia circulatoria o respiratoria:

Dosis recomendada de lormetazepam	Dosis equivalente de Lormetazepam Koehler
0,2 – 1 mg de lormetazepam, equivalentes a 0,003 – 0,015 mg/kg de peso corporal	1 – 5 ml

Población pediátrica

Niños de 2 a 10 años de edad:

Dosis recomendada de lormetazepam	Dosis equivalente de Lormetazepam Koehler
0,1 – 0,8 mg de lormetazepam, equivalentes a 0,0015 – 0,012 mg/kg de peso corporal	0,5 – 4 ml

Considerando cada grupo de edad, administre despacio la solución inyectable en una vena de gran calibre (no más de 5 ml/min). Respete la posología recomendada y preste una atención cuidadosa y continua a la respiración, presión arterial y frecuencia cardíaca.



La dosis diaria de los niños no debe sobrepasar los 3,5 mg (véase también «Mantenimiento del efecto»).

La posología recomendada para los niños y adolescentes de 10 a 18 años es la misma que la de adultos.

Las recomendaciones posológicas para los niños menores de 10 años se basan en la experiencia clínica muy limitada disponible para este grupo de edad.

Mantenimiento del efecto:

Lormetazepam Koehler se puede administrar de forma repetida. En general, sin embargo, las dosis diarias no deben exceder de 5 mg de lormetazepam para los adultos, de 4 mg para los pacientes de riesgo y de 3,5 mg para los niños y adolescentes.

Forma de administración

En principio, administre despacio la solución inyectable en una vena de gran calibre (aprox. 5 ml/min).

Durante la administración preste una atención cuidadosa y continua a la respiración, presión arterial y frecuencia cardíaca.

Lormetazepam Koehler se puede administrar sin diluir y junto con las soluciones para perfusión citadas (véase más adelante).

Instrucciones para la administración en inyección sin diluir:

Lormetazepam Koehler se administra sin diluir.

Lormetazepam Koehler solo se puede administrar por vía intravenosa. No se puede inyectar por vía intramuscular. Hay que evitar su aplicación intraarterial. En caso de inyección intraarterial involuntaria de Lormetazepam Koehler, lave la arteria afectada con 50 ml de suero salino fisiológica a través de la aguja.

Luego, retire la aguja y cubra la zona de punción con un vendaje compresivo.

Instrucciones para la administración después de su adición a soluciones para perfusión:

Lormetazepam Koehler se puede añadir a una solución glucosada al 5%, una solución fisiológica de cloruro sódico al 0,9% o una solución de Ringer, respectivamente.

La aplicación de otros medicamentos o perfusiones en la misma vía del lormetazepam se efectuará mediante una llave de tres pasos o una conexión en Y inmediatamente junto al tubo de perfusión.

Duración de la administración:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

La dosis inicial designada de Lormetazepam se administrará en 2 minutos para obtener el efecto deseado.

La elección de la dosis de mantenimiento depende de la magnitud del efecto deseado y de la colaboración del paciente.

Si no existe una razón de peso, Lormetazepam no debe administrarse durante más de una semana.

Así pues, la duración de la administración y del tratamiento dependen de las necesidades médicas y las dictaminará el médico responsable

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 sin fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
- Evaluación farmacológica de nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado 20211072214

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 sin fines de obtención de registro sanitario, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada ampolla de 10 ml contiene 2 mg de lormetazepam

Forma farmacéutica: Solución inyectable y para perfusión

Indicaciones:

Adultos:

Lormetazepam Koehler está indicado:

- Para el tratamiento sintomático de las crisis agudas de tensión, excitación y ansiedad durante intervenciones quirúrgicas y diagnósticas, así como en cuidados intensivos
- Para la inducción de la anestesia

Población pediátrica:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co





En los niños de 2 o más años y en los adolescentes, Lormetazepam Koehler solo está indicado para su administración antes de intervenciones diagnósticas o quirúrgicas (anestesia, cuidados intensivos).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo, otras benzodiazepinas o a alguno de los excipientes.
- Historia conocida de dependencia del alcohol o de otros medicamentos o drogas
- Intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, analgésicos o psicótropos (neurolepticos, antidepresivos, litio)
- Miastenia grave
- Síndrome de apnea del sueño
- Insuficiencia respiratoria grave
- Insuficiencia hepática grave

Advertencias y precauciones:

Lormetazepam Koehler se administrará con especial cuidado a pacientes con:

- Ataxia espinal o cerebelosa,
- Insuficiencia renal.

Tolerancia

Los efectos hipnóticos del lormetazepam pueden reducirse después de su administración repetida durante algunas semanas.

Dependencia

El lormetazepam, como otras benzodiazepinas, comporta un riesgo de dependencia primaria, tanto física como psíquica. El riesgo de dependencia existe incluso si se aplica a diario durante pocas semanas. Así sucede no solo con el abuso de las dosis más altas, sino también de las dosis terapéuticas.

La interrupción brusca del tratamiento con lormetazepam, después de su administración diaria, puede asociarse a síntomas de abstinencia, como cefalea, dolores musculares, ansiedad extrema, tensión, agitación, confusión e irritabilidad, alteraciones del sueño y ensoñación. En los casos más graves se observan desrealización, despersonalización, hiperacusia, acorchamiento y hormigueo en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, el ruido y el contacto físico, alucinaciones o crisis epilépticas.

Pueden aparecer estos síntomas: temblor y sudoración que se acentúan hasta producir reacciones físicas (crisis convulsivas) y psíquicas peligrosas, del tipo de psicosis sintomática (por ejemplo, delirium por abstinencia).

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Amnesia

Las benzodiazepinas inducen a veces amnesia anterógrada. Este estado sucede (casi siempre, unas horas) después de la administración del producto. El paciente no siempre recuerda lo que estaba haciendo. Para reducir este riesgo de amnesia anterógrada, que depende de la dosis, se garantizará al enfermo un sueño ininterrumpido suficiente de 7-8 horas.

Reacciones psiquiátricas

A veces, durante el tratamiento benzodiazepínico, se desenmascara y emerge una depresión previa. Esta reacción podría precipitar el suicidio de este tipo de pacientes. Entre los pacientes, cuyo estado de ansiedad se superponga a la depresión, el tratamiento con benzodiazepinas, aun cuando no se utilicen fundamentalmente como ansiolíticos, puede ocasionar manifestaciones depresivas severas que acaben potenciando las tendencias suicidas. Por eso, se recomienda tomar las precauciones correspondientes.

Las reacciones del tipo de inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, ideas delirantes, rabia, pesadillas, alucinaciones, psicosis, conducta inadecuada y otros efectos conductuales adversos ocurren, como se sabe, con el uso de benzodiazepinas.

Reacciones paradójicas

La posibilidad de reacciones paradójicas, del tipo de incremento de la agresividad, estados de excitación aguda, ansiedad, intención suicida, espasmos musculares, alteraciones del sueño, como discoimesis y disfilaxia, deben tenerse en cuenta.

Ante estas reacciones se suspenderá la administración de Lormetazepam Koehler.

Las reacciones psiquiátricas y paradójicas ocurren más en niños y pacientes de edad avanzada.

Administración repetida

En casos excepcionales, se puede requerir la administración repetida de Lormetazepam Koehler. El beneficio del tratamiento ha de sopesarse frente al riesgo de aparición de dependencia física y psíquica.

En principio, las inyecciones y, en especial, las perfusiones se administrarán en venas de gran calibre.

En general, se evitará la inyección y la perfusión en una vena pequeña para minimizar el riesgo de irritación venosa, que aumenta conforme disminuye el diámetro de la vena.



En casos aislados ocurren reacciones alérgicas (exantema) en la piel y en otros lugares.

Los pacientes con obstrucción de la vía respiratoria y con daño cerebral pueden sufrir una depresión respiratoria.

De ordinario, hay que vigilar al paciente de 6 a 12 horas después de administrar Lormetazepam Koehler.

En ocasiones, sobre todo cuando se administran dosis altas de lormetazepam o se aplica un tratamiento repetido, pueden aparecer alteraciones reversibles, del tipo de habla retardada o poco inteligible (trastornos en la articulación del habla), trastornos motores, deambulación inestable, alteraciones visuales/anomalías visuales (diplopía) y nistagmo.

El riesgo de aparición de efectos adversos se eleva entre los pacientes de edad avanzada. Hay que prevenir a estos pacientes de los riesgos de caída debido al efecto miorrelajante del lormetazepam.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los datos farmacocinéticos acerca de la administración de una dosis única de lormetazepam a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada son limitados. El aclaramiento plasmático reducido en estos pacientes ocasiona un aumento medio de hasta el doble de la concentración máxima y de la exposición sistémica (AUC) tras la administración oral de 0,03 mg/kg y el AUC aumentó aproximadamente en un 50 % tras la administración IV de 0,015 mg/kg. No obstante, no se dispone de datos farmacocinéticos procedentes de ensayos clínicos acerca de la administración de lormetazepam a esta población de pacientes.

Se recomienda tratar con precaución a los pacientes con insuficiencia hepática, ya que las benzodiazepinas pueden desencadenar una encefalopatía.

Riesgo del uso concomitante de opioides:

El uso concomitante de Lormetazepam Koehler con opioides puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de medicamentos sedantes como benzodiazepinas o fármacos relacionados como Lormetazepam Koehler con opioides debe reservarse para los pacientes para quienes no son posibles otras opciones alternativas de tratamiento. Si se toma la decisión de recetar Lormetazepam Koehler conjuntamente con opioides, se deberá utilizar la dosis efectiva más baja, y la duración del tratamiento deberá ser lo más breve posible.

Se deberá hacer un seguimiento estrecho a los pacientes para identificar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este aspecto, se recomienda

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



enfáticamente informar a los pacientes y sus cuidadores (cuando corresponda) para que tengan conocimiento de estos síntomas.

Población pediátrica

Lormetazepam Koehler no debe administrarse a niños y adolescentes, salvo que esté prevista su administración antes de intervenciones diagnósticas o quirúrgicas (anestesia, cuidados intensivos).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Durante el embarazo solo se administrará Lormetazepam Koehler de manera excepcional y si existe una razón médica de peso, ya que no se dispone de experiencia con la administración de lormetazepam a mujeres embarazadas.

Antes de administrar Lormetazepam Koehler a una mujer en edad fértil, el médico preguntará si está embarazada o cree estarlo.

Si se administran repetidamente benzodiazepinas durante el embarazo, el bebé puede presentar una dependencia física, con síntomas de abstinencia en el periodo posnatal.

Si, por razones médicas forzosas, se administrara Lormetazepam Koehler durante la última fase del embarazo, o durante el parto y el alumbramiento, podrían ocurrir efectos en el recién nacido del tipo de depresión respiratoria, hipotermia, disminución de la tensión muscular y dificultades para la succión mamaria (síndrome del bebé flácido) debido a la acción farmacológica de este medicamento.

El riesgo de malformación cuando se administran dosis terapéuticas de benzodiazepinas en la primera fase del embarazo humano parece ser bajo, si bien algunos estudios epidemiológicos revelan un mayor riesgo de hendidura palatina. Se han descrito casos de anomalías congénitas y retraso mental entre niños con exposición prenatal a las benzodiazepinas, después de sobredosis y tras la intoxicación con las mismas.

Lactancia

El lormetazepam se excreta con la leche humana. Por eso, no debe administrarse Lormetazepam Koehler a las madres lactantes. Cuando existan razones de peso para la administración repetida o de dosis altas de Lormetazepam Koehler (p. ej., estados de ansiedad que no se controlen de ninguna otra manera), se destetará al niño o se interrumpirá la lactancia materna.

Fertilidad

No existen datos disponibles en humanos.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas Lormetazepam Koehler influye decisivamente en la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias, porque puede alterar la capacidad de reacción, incluso con un uso terapéutico. La situación empeora cuando se asocia con el alcohol.

Así pues, los pacientes no deben conducir vehículos ni utilizar maquinaria ni realizar actividades peligrosas durante el día de tratamiento. La decisión la tomará el médico responsable en cada caso y dependerá de la dosis y del estado concreto de reacción del paciente.

Si se emplea lormetazepam para preparar una intervención diagnóstica de forma ambulatoria, el alta del paciente se dará solo si está acompañado y se le aconsejará que no conduzca ningún vehículo.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se enumeran por frecuencia: Muy frecuentes ($>1/10$), frecuentes ($>1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($>1/1.000$ a $<1/100$), raras ($>1/10.000$ a $<1/1.000$), muy raras ($<1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla de reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas asociadas con el lormetazepam:

Clasificación por órgano o sistema	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Angioedema
Trastornos psiquiátricos	Humor depresivo, ideación suicida/intento de suicidio, alucinación, dependencia, ideas delirantes, síntomas de abstinencia (insomnio de rebote), agitación, agresividad, irritabilidad, inquietud,
	ansiedad, pesadillas, conducta inapropiada, trastorno emocional, psicosis agudas
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareo, adormecimiento, sedación, amnesia, estado de vigilancia disminuido, trastornos de la concentración y tiempos de reacción prolongados, confusión, obnubilación de la conciencia, ataxia, debilidad muscular, disartria/habla arrastrada, alteraciones visuales, disgeusia, bradifrenia
Trastornos cardíacos	Taquicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Depresión respiratoria
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, náuseas, dolor abdominal alto, estreñimiento, xerostomía
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, urticaria, erupción
Trastornos renales y urinarios	Trastornos de la micción
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Trombosis, tromboflebitis, síntomas de extravasación, astenia, hiperhidrosis, fatiga
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Caída

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Descripción de reacciones adversas seleccionadas (de frecuencia no conocida):

Trastornos psiquiátricos

Pueden producirse las denominadas reacciones paradójicas, como aumento de la agresividad, estado de agitación aguda, ansiedad, tendencias suicidas, espasmos musculares, trastornos del sueño. En caso de ocurrir, se debe suspender el tratamiento.

La suspensión abrupta tras la administración diaria prolongada de lormetazepam puede provocar trastornos del sueño y aumento de la actividad onírica. Puede intensificarse la ansiedad, la tensión, y también la excitación y la inquietud interior. Los síntomas pueden incluir temblor y sudoración, y pueden acentuarse a reacciones físicas (ataques convulsivos) y psicológicas, como las psicosis sintomáticas (por ejemplo, delirio por abstinencia).

Sistema nervioso

Las benzodiazepinas pueden provocar amnesia anterógrada.

Pueden producirse trastornos reversibles, como habla lenta o arrastrada (trastornos de la articulación), movimiento vacilante y marcha inestable, trastornos visuales como diplopía y nistagmo, especialmente con dosis altas y administración repetida.

Trastornos vasculares

Las inyecciones en una vena de calibre demasiado pequeño o una inyección intravenosa rápida pueden provocar irritación de la pared venosa, inflamación, cambios vasculares, trombosis o tromboflebitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

En los pacientes con obstrucción de las vías aéreas y daño cerebral puede ocurrir depresión respiratoria.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

En casos aislados, pueden presentarse reacciones cutáneas (exantema) y otras reacciones alérgicas.

Pacientes de edad avanzada

El riesgo de ocurrencia de efectos adversos es más elevado en los pacientes de edad avanzada, y dado el efecto de relajación muscular, se recomienda precaución (riesgo de caídas).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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 Programa Nacional de

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



**Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
– INVIMA: <https://farmacoweb.invima.gov.co/reportesfv/login/loginUsuario.jsp>**

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando se utiliza de manera concomitante con otros depresores del SNC, del tipo neurolépticos, tranquilizantes, antidepresivos, hipnóticos, analgésicos, anestésicos y antihistamínicos, puede observarse una potenciación mutua de los efectos.

El uso concomitante de medicamentos sedantes como benzodiazepinas o fármacos relacionados como Lormetazepam Koehler con opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto acumulativo depresor del SNC. Se deberán limitar la dosis y la duración del uso concomitante.

Los efectos también se pueden modificar y potenciar de manera imprevisible si este producto se combina con el alcohol.

A veces, se potencian los efectos de los miorrelajantes.

La naturaleza y el grado de interacción no se pueden predecir con certeza cuando el paciente recibe tratamiento permanente con otros fármacos que influyen en las funciones circulatoria y respiratoria (p. ej., betabloqueantes, glucósidos cardioactivos, metilxantinas). Aquí también se incluyen los anticonceptivos orales y algunos antibióticos.

Por este motivo, antes de su administración parenteral, el médico deberá aclarar si el paciente está recibiendo el tratamiento permanente citado.

En estos casos, el tratamiento con lormetazepam requiere especial cautela.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario:

Posología y forma de administración

La posología y la duración del tratamiento se ajustarán a la capacidad de respuesta de cada paciente y a la naturaleza y gravedad de la enfermedad.

En general, se administrará la dosis mínima eficaz durante el tiempo más corto posible.

Posología

Se recomienda la posología siguiente:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- a) **Premedicación antes de intervenciones bajo anestesia general** En los días previos, en la noche previa y/o en el mismo día de la intervención:

Dosis recomendada de lormetazepam	Dosis equivalente de Lormetazepam Koehler
0,4 – 1 mg de lormetazepam	2 – 5 ml

- b) **Sedación antes de intervenciones quirúrgicas bajo anestesia general**

Dosis recomendada de lormetazepam	Dosis equivalente de Lormetazepam Koehler
0,4 – 2 mg de lormetazepam, equivalentes a 0,006 – 0,03 mg/kg de peso corporal	2 – 10 ml

- c) **Sedación (inducción del sueño) durante intervenciones diagnósticas**

Dosis recomendada de lormetazepam	Dosis equivalente de Lormetazepam Koehler
1 – 2 mg de lormetazepam, equivalentes a 0,015 – 0,03 mg/kg de peso corporal	5 – 10 ml

- d) **Tratamiento sintomático de las crisis agudas de tensión, excitación y ansiedad y sedación básica antes de intervenciones bajo anestesia local**

Antes de la anestesia:

Dosis recomendada de lormetazepam	Dosis equivalente de Lormetazepam Koehler
0,4 – 1 mg de lormetazepam, equivalentes a 0,006 – 0,015 mg/kg de peso corporal	2 – 5 ml

Y, además, durante la intervención, dependiendo de la profundidad de sedación deseada:

Dosis recomendada de lormetazepam	Dosis equivalente de Lormetazepam Koehler
hasta una dosis total de 2 mg de lormetazepam	hasta 10 ml

- e) **Tratamiento sintomático de las crisis agudas de tensión, excitación y ansiedad durante intervenciones diagnósticas**

Dosis recomendada de lormetazepam	Dosis equivalente de Lormetazepam Koehler
0,6 – 1 mg de lormetazepam, equivalentes a 0,009 – 0,015 mg/kg de peso corporal	3 – 5 ml

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



f) Sedación básica en cuidados intensivos

Hasta una profundidad de sedación RASS de 0/-1 y, si fuera necesario, hasta RASS -3.

Dosis recomendada de lormetazepam	Dosis equivalente de Lormetazepam Koehler
0,2 – 0,4 mg de lormetazepam	1 – 2 ml

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Administre y dosifique con cuidado, sobre todo si falla la función cardíaca o respiratoria (insuficiencia cardiorrespiratoria). A menudo, la eliminación se retrasa en los pacientes de edad avanzada, por lo que el efecto de las benzodiazepinas podría potenciarse.

Pacientes con mal estado general

Pacientes con mal estado general, sobre todo aquellos con alteraciones psico-orgánicas, insuficiencia circulatoria o respiratoria:

Dosis recomendada de lormetazepam	Dosis equivalente de Lormetazepam Koehler
0,2 – 1 mg de lormetazepam, equivalentes a 0,003 – 0,015 mg/kg de peso corporal	1 – 5 ml

Población pediátrica

Niños de 2 a 10 años de edad:

Dosis recomendada de lormetazepam	Dosis equivalente de Lormetazepam Koehler
0,1 – 0,8 mg de lormetazepam, equivalentes a 0,0015 – 0,012 mg/kg de peso corporal	0,5 – 4 ml

Considerando cada grupo de edad, administre despacio la solución inyectable en una vena de gran calibre (no más de 5 ml/min). Respete la posología recomendada y preste una atención cuidadosa y continua a la respiración, presión arterial y frecuencia cardíaca.

La dosis diaria de los niños no debe sobrepasar los 3,5 mg (véase también «Mantenimiento del efecto»).

La posología recomendada para los niños y adolescentes de 10 a 18 años es la misma que la de adultos.



Las recomendaciones posológicas para los niños menores de 10 años se basan en la experiencia clínica muy limitada disponible para este grupo de edad.

Mantenimiento del efecto:

Lormetazepam Koehler se puede administrar de forma repetida. En general, sin embargo, las dosis diarias no deben exceder de 5 mg de lormetazepam para los adultos, de 4 mg para los pacientes de riesgo y de 3,5 mg para los niños y adolescentes.

Forma de administración

En principio, administre despacio la solución inyectable en una vena de gran calibre (aprox. 5 ml/min).

Durante la administración preste una atención cuidadosa y continua a la respiración, presión arterial y frecuencia cardíaca.

Lormetazepam Koehler se puede administrar sin diluir y junto con las soluciones para perfusión citadas (véase más adelante).

Instrucciones para la administración en inyección sin diluir:

Lormetazepam Koehler se administra sin diluir.

Lormetazepam Koehler solo se puede administrar por vía intravenosa. No se puede inyectar por vía intramuscular. Hay que evitar su aplicación intraarterial. En caso de inyección intraarterial involuntaria de Lormetazepam Koehler, lave la arteria afectada con 50 ml de suero salino fisiológica a través de la aguja.

Luego, retire la aguja y cubra la zona de punción con un vendaje compresivo.

Instrucciones para la administración después de su adición a soluciones para perfusión:

Lormetazepam Koehler se puede añadir a una solución glucosada al 5%, una solución fisiológica de cloruro sódico al 0,9% o una solución de Ringer, respectivamente.

La aplicación de otros medicamentos o perfusiones en la misma vía del lormetazepam se efectuará mediante una llave de tres pasos o una conexión en Y inmediatamente junto al tubo de perfusión.

Duración de la administración:

La dosis inicial designada de Lormetazepam se administrará en 2 minutos para obtener el efecto deseado.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La elección de la dosis de mantenimiento depende de la magnitud del efecto deseado y de la colaboración del paciente.

Si no existe una razón de peso, Lormetazepam no debe administrarse durante más de una semana.

Así pues, la duración de la administración y del tratamiento dependen de las necesidades médicas y las dictaminará el médico responsable.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.17.1.0.N10

Nota de Farmacovigilancia: 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.

Adicionalmente, la Sala considera que se debe ajustar el Inserto a lo aprobado en el presente concepto, en lo referente a la notificación de reacciones adversas para Colombia.

3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración

3.1.6.1 RIXAM® ACIDO TRANEXÁMICO 650MG

Expediente : 20178272
Radicado : 20201058480 / 20201109322 / 20201239367 / 20201257822
Fecha : 30/12/2020
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda

Composición: Cada comprimido contiene 650 mg de Ácido tranexámico

Forma farmacéutica: Comprimido

Indicaciones:

Uso a corto plazo para la hemorragia o el riesgo de hemorragia en casos de aumento de la fibrinólisis o la fibrinogenólisis tal como sucede en la menorragia.

Contraindicaciones

ÁCIDO TRANEXÁMICO 650 MG está contraindicado en pacientes que presentan o han presentado hipersensibilidad al ácido tranexámico o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

Pacientes que se encuentran utilizando anticoncepción hormonal combinada

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El uso de ácido tranexámico está contraindicado también si el paciente presenta alguna de las siguientes condiciones:

- Enfermedad tromboembólica activa (por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o trombosis cerebral)
- Antecedentes de trombosis o tromboembolismo, incluida la vena retiniana u oclusión arterial.
- Riesgo intrínseco de trombosis o tromboembolismo (por ejemplo, enfermedad valvular trombogénica, enfermedad del ritmo cardíaco trombogénico o hipercoagulopatía).
- Se han notificado casos de trombosis venosa y arterial o tromboembolismo, así como casos de oclusiones de la arteria retiniana y de la vena retiniana, con ácido tranexámico.

Precauciones y Advertencias

Riesgo tromboembólico

Uso concomitante de anticonceptivos hormonales

Se sabe que los anticonceptivos hormonales combinados aumentan el riesgo de tromboembolismo venoso, así como las trombosis arteriales, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. Debido a que el ácido tranexámico es antifibrinolítico, el riesgo de tromboembolismo venoso, así como las trombosis arteriales como el accidente cerebrovascular, puede aumentar aún más cuando se administran anticonceptivos hormonales con ácido tranexámico. Esto es especialmente preocupante en mujeres obesas o que fuman cigarrillos, especialmente en fumadores mayores de 35 años.

Las mujeres que usaron anticoncepción hormonal fueron excluidas de los ensayos clínicos que apoyan la seguridad y eficacia de ácido tranexámico, y no hay datos de ensayos clínicos sobre el riesgo de eventos trombóticos con el uso concomitante de ácido tranexámico con anticonceptivos hormonales. Sin embargo, ha habido informes posteriores a la comercialización en los EE. UU. De eventos trombóticos venosos y arteriales en mujeres que han usado ácido tranexámico concomitantemente con anticonceptivos hormonales de combinación. Por este motivo, el uso concomitante de ácido tranexámico con anticonceptivos hormonales combinados está contraindicado.

Concentrados de complejo de factor IX o concentrados de coagulante anti-inhibidor

El ácido tranexámico no se recomienda para mujeres que toman concentrados de complejo de factor IX o concentrados de coagulante anti-inhibidor porque el riesgo de trombosis puede aumentar.

Ácido retinoico trans (tretinoína oral)

Tenga cuidado al prescribir ácido tranexámico a mujeres con leucemia promielocítica aguda que toman Ácido retinoico para la inducción de la remisión debido a la posible exacerbación del efecto procoagulante del ácido retinoico.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Efectos oculares

Se ha notificado oclusión venosa y arterial retiniana en pacientes que usan ácido tranexámico. Se debe instruir a los pacientes para que informen los síntomas visuales y oculares con prontitud. En el caso de tales síntomas, se debe instruir a los pacientes para que suspendan el ácido tranexámico de inmediato y deben ser remitidos a un oftalmólogo para una evaluación oftalmológica completa, incluido el examen retiniano con dilatación, para excluir la posibilidad de oclusión venosa o arterial retiniana.

Reacción alérgica grave

Se notificó un caso de reacción alérgica grave a ácido tranexámico en los ensayos clínicos, que involucró a un sujeto que experimentó disnea, estrechamiento de la garganta y enrojecimiento facial que requirieron tratamiento médico de emergencia. También se ha informado un caso de shock anafiláctico en la literatura, que involucra a un paciente que recibió un bolo intravenoso de ácido tranexámico.

Hemorragia subaracnoidea

El edema cerebral y el infarto cerebral pueden ser causados por el uso de ácido tranexámico en mujeres con hemorragia subaracnoidea.

Conjuntivitis leñosa

Se ha informado conjuntivitis leñosa en pacientes que toman ácido tranexámico. La conjuntivitis se resolvió tras el cese de este medicamento.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más comunes en los ensayos clínicos son dolor de cabeza, signos y síntomas nasales, dolor de espalda, dolor abdominal, dolor musculoesquelético, dolor en las articulaciones, calambres musculares, migraña, anemia y fatiga.

Luego de la comercialización se han informado los siguientes efectos adversos en pacientes que recibieron ácido tranexámico para diversas indicaciones: náuseas, vómitos y diarrea, reacciones alérgicas de la piel, Shock anafiláctico y reacciones anafilácticas. Eventos tromboembólicos (por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis cerebral, necrosis cortical renal aguda, y obstrucción de la arteria y la vena retinales centrales); los casos han sido asociado con el uso concomitante de anticonceptivos hormonales combinados. Deterioro de la visión del color y otros trastornos visuales y mareos

Interacciones

No se realizaron estudios de interacción farmacológica con ácido tranexámico.

Anticonceptivos hormonales

Debido a que ácido tranexámico es antifibrinolítico, el uso concomitante de anticonceptivos hormonales y ácido tranexámico pueden exacerbar aún más el riesgo trombótico asociado

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



con la combinación de anticonceptivos hormonales. Por este motivo, el uso concomitante de ácido tranexámico con anticonceptivos hormonales combinados está contraindicado.

Activadores de plasminógeno tisular

La terapia concomitante con activadores de plasminógeno tisular puede disminuir la eficacia tanto de ácido tranexámico como de activadores de plasminógeno tisular. Por lo tanto, se debe tener cuidado si una mujer que está en tratamiento con ácido tranexámico requiere activadores de plasminógeno tisular.

Concentrados de factor IX complejos o concentrados de coagulante anti- inhibidor

El ácido tranexámico no se recomienda para mujeres que toman concentrados de complejo de factor IX o concentrados de coagulante anti-inhibidor porque el riesgo de trombosis puede aumentar.

Ácido trans retinoico (tretinoína oral)

Tenga cuidado al prescribir ácido tranexámico a mujeres con leucemia promielocítica aguda que toman ácido retinoico para la inducción de remisión, debido a la posible exacerbación del efecto procoagulante del ácido retinoico.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de Ácido tranexámico 650 mg en mujeres con función renal normal es de dos tabletas de 650 mg tomados por vía oral, tres veces al día (3900 mg / día) durante un máximo de 5 días durante la menstruación mensual. Ácido tranexámico 650 mg puede administrarse sin tener en cuenta las comidas. Las tabletas deben tragarse enteros y no deben masticarse o romperse.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: Es necesario ajustar la dosis en pacientes con una concentración de creatinina sérica superior a 1,4 mg / dL.

Ácido tranexámico 650 mg		
Creatinina sérica (mg/dL)	Ajuste de dosis	Dosis diaria total
Cr entre 1.4 y $\leq$ 2.8	1300 mg (2 tabletas de 650 mg) dos veces al día por un máximo de 5 días durante la menstruación.	2600 mg

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Cr entre 2.8 y $\leq$ 5.7	1300 mg (2 tabletas de 650 mg) una vez al día por un máximo de 5 días durante la menstruación.	1300 mg
Cr de 5.7	650 mg (1 tableta de 650 mg) una vez al día por un máximo de 5 días durante la menstruación.	650 mg

Insuficiencia hepática:

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética del ácido tranexámico. Debido a que solo una pequeña fracción del fármaco se metaboliza, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Uso geriátrico

Ácido tranexámico 650 mg está indicado para mujeres en edad reproductiva y no está diseñado para ser utilizado por mujeres posmenopáusicas.

Población pediátrica

Ácido tranexámico 650 mg está indicado para mujeres en edad reproductiva y no está diseñado para su uso en niñas antes de la menarca. Basado en un estudio farmacocinético en 20 mujeres adolescentes, de 12 a 16 años, no es necesario ajustar la dosis en la población adolescente

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. 2020012784 emitido mediante Acta No. 12 de 2020 SEM numeral 3.1.6.5. con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado 20201239367
- Información para prescribir allegado mediante radicado 20201239367

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que no presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 12 de 2020 SEM numeral 3.1.6.5, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, por cuanto el interesado allegó estudio *in vitro* incompleto al que en la evaluación se le hacen las siguientes observaciones:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Realizan los perfiles en un único lote (mínimo deben ser 3 lotes del producto test).
- No allegan información sobre la permeabilidad del principio activo.
- No allegan el perfil de solubilidad del principio activo.
- No allegan la validación de la metodología analítica a los pH en los cuales fueron realizados los perfiles.
- No allegan los soportes instrumentales ni de perfiles ni de la validación.
- No allegan certificados de calidad de los lotes utilizados del test y del de referencia.
- Se evidencia que se disuelve menos del 85% en 15 y 30 minutos.

Adicionalmente, la Sala recomienda negar el Inserto e Información para prescribir allegados mediante radicado 20201239367.

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1 DEPO-MEDROL 40 MG/ML SUSPENSION INYECTABLE DEPO-MEDROL 40 MG / ML SUSPENSION INYECTABLE X 5 ML

Expediente : 19927243 / 19967591
Radicado : 20191238161 / 20201202198
20191238166 / 20201208206
Fecha : 09/11/2020
Interesado : PFIZER S.A.S.

Composición: Cada ml de suspensión inyectable contiene metilprednisolona acetato 40 mg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:
Terapia corticosteroide

Contraindicaciones

Infecciones fungosas sistémicas. Hipersensibilidad conocida al principio activo o componentes de la formulación. Utilización por vía intratecal, epidural o intravenosa. La administración de vacunas vivas o atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticoesteroides.

Nuevas advertencias y precauciones:

Advertencias y precauciones especiales de uso.

Para: (depo-medrol 40 mg/ml x 1 ml).

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Formulación mgpc (cloruro de miristil gamma picolinio).

Este producto no es apropiado para uso en múltiples dosis. Luego de la administración de la dosis deseada, deberá descartarse toda porción de suspensión remanente.

O para: (depo-medrol 40 mg/ml x 5 ml). Formulación con alcohol bencílico.

Este producto contiene alcohol bencílico, el cual es potencialmente tóxico cuando se administra localmente en el tejido nervioso. La cantidad de alcohol bencílico por cada 1 ml es 9,16 mg.

El uso de dosis múltiples de depo-medrol partiendo de un solo vial exige cuidados especiales a fin de evitar la contaminación. Aunque el producto viene inicialmente estéril, el uso de cualquier dosis extraída de viales de múltiples dosis puede acarrear contaminación, a menos que se observen técnicas de asepsia estrictas. También es necesario tener cuidado con el uso de las jeringas y agujas estériles desechables.

Si bien los cristales de esteroides adrenales suprimen la reacción inflamatoria en la dermis, su presencia puede causar desintegración de los elementos celulares y cambios fisicoquímicos en la sustancia de base del tejido conectivo. Los cambios dérmicos y/o subdérmicos resultantes, de ocurrencia infrecuente, pueden formar depresiones en la piel del sitio de inyección. El grado en el cual ocurre esta reacción variará con la cantidad de esteroide adrenal inyectado. La regeneración de la piel es usualmente completa en pocos meses o después de que se hayan absorbido todos los cristales del esteroide adrenal.

Con el fin de minimizar la incidencia de atrofia dérmica y subdérmica, deberán tomarse precauciones para no exceder las dosis recomendadas al momento de las inyecciones. En lo posible, deberán hacerse múltiples inyecciones pequeñas en el área de la lesión. La técnica de inyección intrasínovial e intramuscular deberá incluir precauciones contra la inyección o las fugas dentro de la dermis. La inyección en el músculo deltoides deberá evitarse debido a la alta incidencia de atrofia subcutánea observada.

Depo-medrol no debe administrarse por una ruta diferente a las listadas en la sección 4.1 indicaciones terapéuticas. Resulta crucial el uso de una técnica apropiada durante la administración de depo-medrol y el suficiente cuidado para garantizar la apropiada aplicación del medicamento.

Se han informado eventos médicos severos asociados con las vías de administración intratecal/epidural. Deben tomarse medidas adecuadas para evitar la inyección intravascular.

Advertencias y precauciones generales.

El siguiente párrafo se refiere únicamente a la formulación con alcohol bencílico.

Cuando se vayan a utilizar viales que contengan múltiples dosis, es esencial tomar precauciones especiales tendientes a impedir la contaminación del contenido. Existen

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



evidencias que el cloruro de benzalconio no es un antiséptico adecuado para esterilizar la boca de los viales multidosis. Se recomienda el uso de una solución de povidona-yodo, o un producto similar, para limpiar la parte superior del vial antes de la aspiración del contenido.

Las siguientes precauciones adicionales se aplican al uso de corticosteroides parenterales:

La inyección intrasínovial de un corticoesteroide puede producir efectos sistémicos como también efectos locales.

Es necesario el examen apropiado del fluido articular a fin de excluir un proceso séptico.

Un aumento marcado del dolor, acompañado por hinchazón local y posterior restricción del movimiento articular, fiebre y malestar, puede sugerir el desarrollo de artritis séptica. Si tal complicación ocurre y se confirma el diagnóstico, deberá instaurarse terapia antimicrobiana apropiada.

Deberá evitarse la inyección local de un esteroide dentro de una articulación previamente infectada.

Los corticosteroides no deben inyectarse en articulaciones inestables.
La técnica estéril es necesaria para prevenir infecciones o contaminación.

Debe tenerse en cuenta la velocidad de absorción más lenta de la administración intramuscular.

Efectos inmunosupresores/aumento de la susceptibilidad a las infecciones.

Los corticosteroides pueden aumentar la susceptibilidad a las infecciones, pueden enmascarar algunos signos de infección, e incluso pueden aparecer nuevas infecciones durante su uso. Puede presentarse reducción de la resistencia corporal e incapacidad para localizar la infección con el uso de corticosteroides. Las infecciones con cualquier patógeno, incluidos organismos virales, bacterianos, micóticos, protozoarios o helmínticos, en cualquier lugar del cuerpo, pueden estar asociados con el uso de corticosteroides solos o en combinación con otros inmunosupresores que afecten la inmunidad celular, inmunidad humoral, o la función de los neutrófilos. Estas infecciones pueden ser leves, pero pueden llegar a ser severas y en ocasiones, fatales. Al incrementar las dosis de corticosteroides, incrementa la tasa de ocurrencia de complicaciones infecciosas.

En presencia de infección aguda, no emplee la administración intrasínovial, intrabursal o intratendinosa.

Las personas que están bajo tratamiento con medicamentos que suprimen el sistema inmunitario son más susceptibles a infecciones que las personas sanas. La varicela y el



sarampión, por ejemplo, pueden tener un curso más serio o incluso mortal en niños o adultos no inmunes bajo tratamiento con corticosteroides.

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que están recibiendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides. La administración de vacunas inactivadas puede realizarse a pacientes que están recibiendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides; sin embargo, la respuesta a dichas vacunas puede disminuirse. Los procedimientos de inmunización indicados pueden realizarse en pacientes que están recibiendo dosis no inmunosupresoras de corticosteroides.

El uso de corticosteroides en tuberculosis activa deberá restringirse a los casos de tuberculosis fulminante o diseminada en los cuales el corticosteroide se usa para el manejo de la enfermedad en conjunción con un régimen antituberculoso apropiado.

En caso que los corticosteroides estén indicados en pacientes con tuberculosis latente o exista reactividad a la tuberculina, será necesaria una estrecha vigilancia dado que puede ocurrir reactivación de la enfermedad. Durante la terapia prolongada con corticosteroides, estos pacientes deberán recibir quimioprofilaxis.

Se ha reportado ocurrencia del sarcoma de kaposi en pacientes que estaban recibiendo terapia con corticosteroides. La interrupción de los corticosteroides puede conllevar a la remisión clínica.

El papel de los corticosteroides en el choque séptico es controversial, con estudios iniciales que reportan efectos tanto benéficos como nocivos. Más recientemente, se ha sugerido que la suplementación con corticosteroides es benéfica en pacientes con choque séptico establecido que presentan insuficiencia suprarrenal. Sin embargo, no se recomienda su utilización rutinaria en el choque séptico. Una revisión sistémica de la utilización de corticosteroides a dosis altas y corta duración no respalda su utilización. Sin embargo, los metaanálisis y una revisión sugieren que tratamientos más prolongados (5-11 días) de corticosteroides a bajas dosis pueden reducir la mortalidad, especialmente en pacientes con choque séptico dependiente de los vasopresores.

Efectos sobre el sistema inmunitario.

Pueden presentarse reacciones alérgicas. Debido a la ocurrencia de casos raros de reacciones anafilácticas/anafilactoides en pacientes que reciben terapia parenteral con corticosteroides, deberán tomarse medidas de precaución apropiadas antes de la administración, especialmente cuando el paciente tiene antecedentes de alergia a cualquier medicamento.

Efectos endocrinos.

En pacientes bajo terapia con corticosteroides sometidos a estrés inusual está indicado el incremento de la dosificación de corticosteroides de acción rápida antes, durante y después de la situación estresante.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Dosis farmacológicas de corticosteroides administradas durante periodos prolongados pueden producir supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (hhs) (insuficiencia corticosuprarrenal secundaria). El grado y duración de la insuficiencia corticosuprarrenal producida varían entre los pacientes y depende de la dosis, la frecuencia, el tiempo de administración y la duración del tratamiento con glucocorticosteroides. Este efecto puede minimizarse utilizando un tratamiento día por medio.

Además, la insuficiencia suprarrenal aguda que produce desenlaces mortales puede presentarse si los glucocorticosteroides se interrumpen abruptamente.

La insuficiencia corticosuprarrenal secundaria puede, por tanto, minimizarse mediante la reducción gradual de la dosis. Este tipo de insuficiencia relativa puede persistir durante meses después de la interrupción del tratamiento; por tanto, en cualquier situación de estrés que ocurra durante dicho periodo, deberá volverse a instaurar la hormonoterapia.

Puede también presentarse "síndrome de abstinencia" de esteroides aparentemente no relacionado con la insuficiencia corticosuprarrenal después de la interrupción abrupta de los glucocorticoides. Este síndrome incluye síntomas como anorexia, náuseas, vómito, letargia, cefalea, fiebre, dolor articular, descamación, mialgia, pérdida de peso y/o hipotensión. Se cree que estos efectos se deben al cambio repentino en la concentración de glucocorticosteroides, más que a niveles bajos de corticosteroides.

Debido a que los glucocorticoides pueden producir o agravar el síndrome de cushing, deberán evitarse los glucocorticoides en pacientes con enfermedad de cushing.

Existe un aumento del efecto de los corticosteroides en pacientes con hipotiroidismo.

Metabolismo y nutrición.

Los corticosteroides, incluida la metilprednisolona, pueden aumentar la glicemia, empeorar la diabetes preexistente y predisponer a las personas en tratamiento prolongado con corticosteroides a la diabetes mellitus.

Efectos psiquiátricos.

Pueden aparecer trastornos psíquicos con el uso de corticosteroides, los cuales pueden ir desde euforia, insomnio, cambios de humor, cambios en la personalidad y depresión severa hasta claras manifestaciones psicóticas. Además, la inestabilidad emocional o las tendencias psicóticas pueden empeorar por causa de los corticosteroides.

Pueden presentarse reacciones adversas psiquiátricas graves con los esteroides sistémicos. Los síntomas aparecen a los pocos días o semanas de iniciado el tratamiento.

La mayoría de las reacciones desaparecen después de la reducción de la dosis o interrupción del medicamento, aunque podría requerirse tratamiento específico. Se han reportado efectos psicológicos una vez suspendidos los corticosteroides; se desconoce la frecuencia. Debe recomendarse a los pacientes/cuidadores buscar atención médica si se

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



desarrollan síntomas psicológicos en el paciente, especialmente si se sospecha depresión o ideas suicidas. Debe advertirse a los pacientes/cuidadores sobre las posibles alteraciones psiquiátricas que pueden ocurrir durante o inmediatamente después de la disminución gradual de la dosis/interrupción de los esteroides sistémicos.

Efectos sobre el sistema nervioso.

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con crisis epilépticas.

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con miastenia gravis. Aunque los ensayos clínicos controlados han demostrado que los corticosteroides parecen eficaces para aumentar la velocidad de la resolución de exacerbaciones agudas de la esclerosis múltiple, no mostraron que los corticosteroides afecten el desenlace final o la historia natural de la enfermedad. Los estudios mostraron que dosis relativamente altas de corticosteroides son necesarias para demostrar un efecto significativo.

Hay informes de lipomatosis epidural en pacientes a quienes se administran corticosteroides, con uso a largo plazo y en altas dosis.

Efectos oculares.

El uso prolongado de corticosteroides puede producir cataratas posterosubcapsulares y cataratas nucleares (particularmente en niños), exoftalmos o aumento de la presión intraocular que podría conllevar a glaucoma con posibles daños en el nervio óptico, y puede estimular el establecimiento de infecciones oculares secundarias causadas por hongos o virus.

Los corticosteroides deben usarse cautelosamente en pacientes con herpes simplex ocular debido al riesgo de perforación de la córnea.

La terapia con corticosteroides se ha asociado a coriorretinopatía serosa central (crsc) que puede ocasionar desprendimiento de retina.

El uso sistémico y tópico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar a un oftalmólogo para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central (crsc).

Efectos cardíacos.

Los efectos de los glucocorticosteroides sobre el sistema cardiovascular, por ejemplo, dislipidemia e hipertensión, pueden predisponer a los pacientes tratados, con factores de riesgo cardiovasculares existentes, a efectos cardiovasculares adicionales si se utilizan dosis altas y tratamientos prolongados. En consecuencia, debe utilizarse con precaución en dichos pacientes y deberá prestarse atención a la modificación del riesgo y realizar control cardíaco adicional si es necesario.



En caso de insuficiencia cardíaca congestiva, los corticosteroides sistémicos deben utilizarse con precaución y únicamente si es estrictamente necesario.

Efectos vasculares.

Se ha reportado trombosis, incluyendo tromboembolismo venoso, con el uso de corticosteroides. Como resultado, los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes que tienen o puedan estar predispuestos a trastornos tromboembólicos.

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión.

Efectos gastrointestinales.

Altas dosis de corticosteroides pueden producir pancreatitis aguda.

No existe consenso universal sobre si los corticosteroides por sí mismos son responsables de las úlceras pépticas encontradas durante el tratamiento; sin embargo, el tratamiento con glucocorticosteroides puede enmascarar los síntomas de úlcera péptica, de modo que puede ocurrir perforación o hemorragia sin presencia de dolor significativo. La terapia con glucocorticoides puede enmascarar una peritonitis u otros signos o síntomas asociados con trastornos gastrointestinales, como perforación, obstrucción o pancreatitis. La combinación con antiinflamatorios no esteroideos (aíne), aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal.

Los corticosteroides deben usarse con cautela en colitis ulcerativa no específica principalmente cuando exista la probabilidad inminente de perforación, abscesos u otra infección piogénica. Debe tenerse cautela en los casos de diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, úlcera péptica activa o latente, cuando los esteroides se usan como monoterapia o como terapia adyuvante.

Efectos hepatobiliares.

Se han informado trastornos hepatobiliares que pueden ser reversibles después de la suspensión del tratamiento. Por lo tanto, el monitoreo adecuado es necesario.

Efectos musculoesqueléticos.

Se reportó miopatía aguda con la utilización de dosis altas de corticosteroides que ocurrió más a menudo en pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular (por ejemplo, miastenia gravis) o en pacientes que estaban recibiendo tratamiento concomitante con anticolinérgicos, como por ejemplo medicamentos que producen bloqueo neuromuscular (como pancuronio). Esta miopatía aguda es generalizada, puede comprometer músculos oculares y respiratorios y conllevar a cuadriparesia. Puede ocurrir elevación de creatinquinasa. La mejoría clínica o recuperación después de la interrupción de los corticosteroides puede requerir semanas a años.

La osteoporosis es un efecto adverso común asociado con la utilización prolongada de dosis altas de glucocorticosteroides.

En adultos mayores debe considerarse el riesgo de osteoporosis y osteonecrosis.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos renales y urinarios.

Se debe tener precaución en pacientes con esclerosis sistémica debido a que se ha observado un aumento en la incidencia de crisis renal esclerodérmica con el uso de corticoides, incluyendo metilprednisolona.

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Pruebas de laboratorio.

Dosis medias y altas de hidrocortisona o cortisona pueden producir elevación de la presión sanguínea, retención de sal y agua y aumento en la eliminación de potasio. Estos efectos son menos probables con derivados sintéticos, excepto cuando se utilizan en dosis altas. La restricción de la sal de los alimentos y la suplementación con potasio podrían ser necesarias. Todos los corticosteroides aumentan la eliminación de calcio.

Heridas, envenenamiento y complicaciones durante procedimientos.

Los corticosteroides sistémicos no están indicados y por tanto no se deben utilizar para el tratamiento de lesiones cerebrales traumáticas. Un estudio multicéntrico reveló un aumento de la mortalidad a las 2 semanas y 6 meses después de la lesión en los pacientes que recibieron succinato sódico de metilprednisolona en comparación con el placebo. No se ha establecido asociación causal con el tratamiento establecido.

Otros.

Debido a que las complicaciones del tratamiento con glucocorticosteroides son dependientes de la dosis y de la duración del tratamiento, deberá hacerse una evaluación riesgo/beneficio para cada caso individual respecto a la dosis a emplear y la duración del tratamiento, y para definir si la terapia será diaria o intermitente.

La aspirina y los antiinflamatorios no esteroides deben utilizarse con precaución con los corticosteroides.

Se han reportado crisis de feocromocitoma, las cuales pueden ser fatales, después de la administración de corticosteroides sistémicos. Solo deben administrarse corticosteroides a pacientes con feocromocitoma, sospechado o identificado, después de una evaluación riesgo/beneficio apropiada.

Utilización en niños.

La siguiente afirmación se aplica solamente cuando se incluye alcohol bencílico en la formulación:

El alcohol bencílico como conservante ha sido asociado con eventos adversos graves, entre ellos el "síndrome de jadeo" y la muerte en pacientes pediátricos. Aunque las dosis clínicas normales de este producto aportan por lo general cantidades de alcohol bencílico que son considerablemente inferiores a las informadas en relación con el "síndrome de jadeo", se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico con la que puede ocurrir toxicidad. El

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



riesgo de toxicidad por alcohol bencílico depende de la cantidad administrada y de la capacidad del hígado y los riñones para eliminar el químico. Es más probable que los bebés prematuros y los niños con poco peso al nacer manifiesten toxicidad.

Deberá observarse cuidadosamente el crecimiento de lactantes y niños bajo tratamiento prolongado con corticosteroides. Puede suprimirse el crecimiento corporal en niños que reciban glucocorticosteroides en terapia de largo plazo y con dosis diarias divididas. El uso de este régimen deberá restringirse solo para las indicaciones más serias.

Los lactantes y los niños bajo tratamiento prolongado con corticosteroides se encuentran en riesgo especial de aumento de la presión intracraneal.

Las dosis altas de corticosteroides pueden producir pancreatitis en niños.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Fertilidad

Estudios en animales demostraron que los corticosteroides deterioran la fertilidad.

Embarazo:

Estudios realizados en animales han revelado que los corticoesteroides, administrados a las madres, pueden causar malformaciones fetales. Sin embargo, los corticosteroides no parecen causar anomalías congénitas cuando se da en mujeres embarazadas. Como no se han realizado estudios adecuados de reproducción en humanos con acetato de metilprednisolona, este medicamento debería utilizarse durante el embarazo solo después de una cuidadosa evaluación de la relación riesgo/beneficio para la madre y el feto.

Los corticoesteroides atraviesan fácilmente la placenta. Un estudio retrospectivo encontró aumento en la incidencia de bajo peso al nacer en bebés nacidos de madres que estaban recibiendo corticoesteroides. En humanos, el riesgo de bajo peso al nacer parece estar vinculado con la dosis, y puede reducirse al administrar dosis más bajas de corticosteroides.

Los niños nacidos de madres que hayan recibido dosis sustanciales de corticoesteroides durante el embarazo, deben ser cuidadosamente observados y evaluados en busca de signos de insuficiencia suprarrenal, aunque la insuficiencia suprarrenal parece rara en los niños que fueron expuestos en el útero a los corticoesteroides.

Se han observado cataratas en niños nacidos de madres tratadas durante periodos prolongados con corticoesteroides durante el embarazo.

No se conocen los efectos de los corticoesteroides sobre el trabajo de parto y el parto. El alcohol bencílico puede atravesar la placenta.

Lactancia

Los corticoesteroides se distribuyen en la leche materna.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los corticoesteroides presentes en la leche materna pueden suprimir el crecimiento e interferir con la producción de glucocorticoesteroides endógenos de los niños lactados. Este medicamento debería consumirse durante la lactancia solo después de una cuidadosa evaluación de la relación riesgo/beneficio para la madre y el lactante.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas:

El efecto de los corticoesteroides sobre la capacidad para conducir u operar máquinas no se ha evaluado sistemáticamente. Efectos indeseables como mareo, vértigo, alteraciones visuales y fatiga, son posibles después del tratamiento con corticoesteroides. Si se producen, los pacientes no deben conducir, ni operar máquinas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. No. 2020006082 y 2020005381 emitido mediante Acta No. 03 de 2020 numeral 3.1.9.14, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de precauciones o Advertencias
- Información del prescriptor, versión basada en CDSv15.0+16.0_22Oct2020_v1

Nueva dosificación:

Posología y Método de Administración.

Debido a las posibles incompatibilidades físicas, DEPO-MEDROL Suspensión Acuosa Estéril (acetato de metilprednisolona) no deberá diluirse, ni mezclarse con otras soluciones. Antes de la administración las suspensiones parenterales deberán inspeccionarse visualmente para descartar la presencia de partículas suspendidas y decoloración, siempre y cuando el medicamento y el recipiente lo permitan.

Administración para Efectos Locales.

La terapia con DEPO-MEDROL no elimina la necesidad de implementar las medidas convencionales empleadas. Aunque este método de tratamiento disminuye los síntomas, no representa una cura, y la hormona no tiene ningún efecto sobre la causa de la inflamación.

1. Artritis Reumatoide y Osteoartritis. La dosis para administración intraarticular depende del tamaño de la articulación y varía con la severidad de la condición en cada paciente. En casos crónicos, las inyecciones pueden repetirse a intervalos que van desde una a cinco o más semanas, dependiendo del grado de alivio obtenido con la inyección inicial.

Las dosis indicadas en la siguiente Tabla se suministran como guía general: Tabla 1. Guía Posológica General.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Tamaño de la Articulación	Ejemplos	Rango de Dosificación
Grande	Rodilla Tobillo Hombro	20-80 mg
Mediana	Codos Muñecas	10-40 mg
Pequeña	Metacarpofalángica Interfalángica Esternoclavicular Acromioclavicular	4-10 mg

Procedimiento: Se recomienda revisar la anatomía de la articulación involucrada antes de intentar la inyección intraarticular. Con el fin de obtener pleno efecto antiinflamatorio, es importante que la inyección se realice dentro del espacio sinovial. Empleando la misma técnica estéril usada para punción lumbar, se inserta rápidamente una aguja estéril calibre 20-24 (acoplada a una jeringa seca) dentro de la cavidad sinovial. La infiltración de procaína es opcional. La aspiración de unas pocas gotas de líquido articular con una jeringa sirve para comprobar que la aguja ha penetrado el espacio articular. El sitio de inyección para cada articulación es aquel lugar en donde la cavidad sinovial es más superficial y con menos vasos y nervios grandes. Con la aguja en el lugar, se retira la jeringa de aspiración y se sustituye por una segunda jeringa con la cantidad deseada de DEPO- MEDROL. Se retrae luego el émbolo ligeramente hacia fuera para aspirar líquido sinovial y asegurar que la aguja se encuentra todavía en el espacio sinovial. Después de la inyección, la articulación se mueve suavemente unas pocas veces para ayudar a mezclar el líquido sinovial y la suspensión. El sitio se cubre con un pequeño vendaje estéril.

Los sitios apropiados para la inyección intraarticular incluyen: rodilla, tobillo, muñeca, codo, hombro y articulaciones falángicas y de la cadera. Debido a que ocasionalmente hay dificultades para entrar en la articulación de la cadera, deberán tomarse precauciones a fin de evitar punzar cualquiera de los vasos sanguíneos grandes del área. Las articulaciones no apropiadas para la inyección son las anatómicamente inaccesibles, como las articulaciones espinales y especialmente las articulaciones sacroilíacas que no poseen espacios sinoviales. Los fracasos de los tratamientos son con mucha frecuencia el resultado de la penetración fallida al espacio articular. Poco o ningún beneficio podrá obtenerse luego de la inyección en el tejido aledaño. Si se presentan fracasos terapéuticos cuando las inyecciones se colocan certeramente en los espacios sinoviales, según se determina por la aspiración de líquido, repetir las inyecciones será de poca utilidad.

La terapia local no altera el proceso de la enfermedad subyacente. Siempre que sea posible, deberá emplearse terapia integral incluyendo fisioterapia y corrección ortopédica.

Luego de la terapia intraarticular con corticosteroides, deberán tomarse precauciones a fin de evitar la sobreutilización de las articulaciones en las cuales se obtenga algún beneficio

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



sintomático. La negligencia en esta materia puede dar cabida a mayor deterioro de la articulación, el cual superará los efectos beneficiosos del esteroide.

No deberán inyectarse articulaciones inestables. La inyección intraarticular repetida puede, en algunos casos, resultar en inestabilidad de la articulación. Se recomienda el seguimiento con rayos X en casos seleccionados a fin de detectar deterioro.

Si se utiliza un anestésico local antes de la inyección de DEPO-MEDROL, deberán leerse y observarse cuidadosamente las precauciones del inserto del empaque del anestésico.

2. Bursitis. Debe prepararse de manera estéril el área aledaña al sitio de inyección y hacerse una “roncha” en el sitio con una solución de clorhidrato de procaína al 1 %. Se inserta dentro de la bursa una aguja calibre 20 a 24 acoplada a una jeringa seca y se aspira el líquido. La aguja se deja en el lugar y se cambia la jeringa de aspiración por una jeringa pequeña que contenga la dosis deseada. Después de la inyección, se retira la aguja y se aplica un pequeño vendaje.

3. Efectos Locales Varios: Ganglio, Tendinitis, Epicondilitis. Deberá tenerse cuidado en el tratamiento de condiciones como tendinitis o tenosinovitis, después de la aplicación de un antiséptico apropiado en la piel subyacente, con el fin de inyectar la suspensión en la vaina del tendón y no en la sustancia del tendón. El tendón puede palparse fácilmente cuando se coloca en posición de estiramiento. En el caso del tratamiento de condiciones como la epicondilitis, deberá marcarse cuidadosamente el área de mayor sensibilidad al tacto e infiltrar la suspensión en dicha área. En el caso de ganglio (nódulos) en las vainas de los tendones, la suspensión se inyecta directamente en el quiste. En muchos casos, la administración de una sola inyección causa una marcada reducción en el tamaño del tumor quístico y puede producir su desaparición.

Las dosis usadas para el tratamiento de las diversas condiciones de las estructuras tendinosas o bursales listadas anteriormente varían con la condición a ser tratada y oscilan entre 4 y 30 mg. En el caso de condiciones recurrentes o crónicas, puede ser necesario el uso de inyecciones repetidas.

Con cada inyección, deberán observarse las precauciones habituales sobre esterilidad.

4. Inyecciones de Efecto Local en Condiciones Dermatológicas. Luego de la limpieza con un antiséptico apropiado como alcohol al 70%, se inyectan 20-60 mg en la lesión. En el caso de lesiones grandes, puede ser necesario distribuir dosis de 20 a 40 mg mediante inyecciones locales repetidas. Deberán tomarse precauciones a fin de evitar la inyección de un volumen de fármaco que pueda causar isquemia que puede resultar en áreas de esfacelación. Usualmente se emplean de 1 a 4 inyecciones, los intervalos entre inyecciones varían con el tipo de lesión objeto de tratamiento y la duración de la mejoría producida por la inyección inicial.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La siguiente precaución se refiere únicamente a la formulación que contiene alcohol bencílico:

Es esencial tomar precauciones especiales cuando se vayan a usar viales multidosis a fin de prevenir la contaminación del contenido.

Administración para Efectos Sistémicos.

La dosificación intramuscular varía con la condición a ser tratada. Si se desea un efecto prolongado, la dosis semanal puede calcularse multiplicando la dosis diaria oral por 7 y aplicar esta dosis en inyección intramuscular única.

La dosificación debe individualizarse de acuerdo con la severidad de la enfermedad y la respuesta del paciente. En lactantes y niños, la dosificación recomendada tendrá que reducirse, pero la dosificación deberá ajustarse según la severidad de la condición en lugar de ceñirse estrictamente a la edad o peso corporal.

La terapia hormonal debe considerarse como adyuvante y no es reemplazo de la terapia convencional. La dosificación debe disminuirse o suspenderse gradualmente cuando el medicamento se haya suministrado durante varios días. La severidad, pronóstico y duración esperada de la enfermedad y la reacción del paciente al medicamento son factores a tener en cuenta para determinar la dosificación. El tratamiento deberá discontinuarse en caso de que se observe un período de remisión espontánea de una condición crónica. Deberán efectuarse estudios de laboratorio, como análisis de orina, glicemia postprandial a las dos horas, determinación de la presión sanguínea y peso corporal, y deberán tomarse rayos X de tórax a intervalos regulares durante la terapia prolongada. Es aconsejable tomar rayos X del tracto gastrointestinal superior en pacientes con antecedentes de úlcera o de dispepsia significativa.

En pacientes con síndrome adrenogenital, una sola inyección intramuscular de 40 mg cada dos semanas puede ser adecuada. Para la terapia de mantenimiento de pacientes con artritis reumatoide, la dosis intramuscular semanal variará entre 40-120 mg. La dosificación usual en pacientes con lesiones dermatológicas que hayan respondido a la terapia con corticosteroides sistémicos se sitúa entre 40 y 120 mg de acetato de metilprednisolona administrados intramuscularmente a intervalos semanales, durante una a cuatro semanas. En la dermatitis aguda severa ocasionada por hiedra venenosa, el alivio puede observarse dentro de las 8-12 horas siguientes a la administración intramuscular de una dosis única de 80 a 120 mg. En la dermatitis crónica por contacto, puede ser necesaria la aplicación de inyecciones repetidas a intervalos de 5- 10 días. En el caso de dermatitis seborréica, el uso de una dosis semanal de 80 mg puede ser adecuada.

Luego de la administración intramuscular de 80-120 mg a pacientes asmáticos, el alivio puede presentarse dentro de las 6-48 horas siguientes a la dosificación y persistir durante un periodo que puede oscilar desde varios días hasta dos semanas.

En el evento, que signos de estrés acompañen la condición a ser tratada, deberá incrementarse la dosificación de la suspensión. Si se necesita un efecto hormonal rápido y

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



de intensidad máxima, estará indicada la administración intravenosa de succinato sódico de metilprednisolona, altamente soluble.

Nuevas precauciones o advertencias:

Para: (Depo-Medrol 40 mg/mL x 1 mL).

Formulación MGPC (Cloruro de miristil gamma picolinio).

Este producto no es apropiado para uso en múltiples dosis. Luego de la administración de la dosis deseada, deberá descartarse toda porción de suspensión remanente.

O para: (Depo-Medrol 40 mg/mL x 5 mL).

Formulación con Alcohol Bencílico.

Este producto contiene alcohol bencílico, el cual es potencialmente tóxico cuando se administra localmente en el tejido nervioso. La cantidad de alcohol bencílico por cada 1 mL es 9,16 mg.

El uso de dosis múltiples de DEPO-MEDROL partiendo de un solo vial exige cuidados especiales a fin de evitar la contaminación. Aunque el producto viene inicialmente estéril, el uso de cualquier dosis extraída de viales de múltiples dosis puede acarrear contaminación, a menos que se observen técnicas de asepsia estrictas. También es necesario tener cuidado con el uso de las jeringas y agujas estériles desechables.

Si bien los cristales de esteroides adrenales suprimen la reacción inflamatoria en la dermis, su presencia puede causar desintegración de los elementos celulares y cambios fisicoquímicos en la sustancia de base del tejido conectivo. Los cambios dérmicos y/o subdérmicos resultantes, de ocurrencia infrecuente, pueden formar depresiones en la piel del sitio de inyección. El grado en el cual ocurre esta reacción variará con la cantidad de esteroide adrenal inyectado. La regeneración de la piel es usualmente completa en pocos meses o después de que se hayan absorbido todos los cristales del esteroide adrenal.

Con el fin de minimizar la incidencia de atrofia dérmica y subdérmica, deberán tomarse precauciones para no exceder las dosis recomendadas al momento de las inyecciones. En lo posible, deberán hacerse múltiples inyecciones pequeñas en el área de la lesión. La técnica de inyección intrasinovial e intramuscular deberá incluir precauciones contra la inyección o las fugas dentro de la dermis. La inyección en el músculo deltoides deberá evitarse debido a la alta incidencia de atrofia subcutánea observada.

DEPO-MEDROL no debe administrarse por una ruta diferente a las listadas en INDICACIONES TERAPÉUTICAS. Resulta crucial el uso de una técnica apropiada durante la administración de DEPO-MEDROL y el suficiente cuidado para garantizar la apropiada aplicación del medicamento.

Se han informado eventos médicos severos asociados con las vías de administración intratecal/epidural. Deben tomarse medidas adecuadas para evitar la inyección intravascular.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Advertencias y Precauciones Generales.

El siguiente párrafo se refiere únicamente a la formulación con alcohol bencílico.

Cuando se vayan a utilizar viales que contengan múltiples dosis, es esencial tomar precauciones especiales tendientes a impedir la contaminación del contenido. Existen evidencias que el cloruro de benzalconio no es un antiséptico adecuado para esterilizar la boca de los viales multidosis. Se recomienda el uso de una solución de povidona-yodo, o un producto similar, para limpiar la parte superior del vial antes de la aspiración del contenido.

Las siguientes precauciones adicionales se aplican al uso de corticosteroides parenterales. La inyección intrasínovial de un corticosteroide puede producir efectos sistémicos como también efectos locales.

Es necesario el examen apropiado del fluido articular a fin de excluir un proceso séptico.

Un aumento marcado del dolor, acompañado por hinchazón local y posterior restricción del movimiento articular, fiebre y malestar, puede sugerir el desarrollo de artritis séptica. Si tal complicación ocurre y se confirma el diagnóstico, deberá instaurarse terapia antimicrobiana apropiada.

Deberá evitarse la inyección local de un esteroide dentro de una articulación previamente infectada.

Los corticosteroides no deben inyectarse en articulaciones inestables.

La técnica estéril es necesaria para prevenir infecciones o contaminación.

Debe tenerse en cuenta la velocidad de absorción más lenta de la administración intramuscular.

Efectos Inmunosupresores/Aumento de la Susceptibilidad a las Infecciones.

Los corticosteroides pueden aumentar la susceptibilidad a las infecciones, pueden enmascarar algunos signos de infección, e incluso pueden aparecer nuevas infecciones durante su uso. Puede presentarse reducción de la resistencia corporal e incapacidad para localizar la infección con el uso de corticosteroides. Las infecciones con cualquier patógeno, incluidos organismos virales, bacterianos, micóticos, protozoarios o helmínticos, en cualquier lugar del cuerpo, pueden estar asociados con el uso de corticosteroides solos o en combinación con otros inmunosupresores que afecten la inmunidad celular, inmunidad humoral, o la función de los neutrófilos. Estas infecciones pueden ser leves, pero pueden llegar a ser severas y en ocasiones, fatales. Al incrementar las dosis de corticosteroides, incrementa la tasa de ocurrencia de complicaciones infecciosas.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En presencia de infección aguda, no emplee la administración intrasínovial, intrabursal o intratendinosa.

Las personas que están bajo tratamiento con medicamentos que suprimen el sistema inmunitario son más susceptibles a infecciones que las personas sanas. La varicela y el sarampión, por ejemplo, pueden tener un curso más serio o incluso mortal en niños o adultos no inmunes bajo tratamiento con corticosteroides.

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que están recibiendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides. La administración de vacunas inactivadas puede realizarse a pacientes que están recibiendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides; sin embargo, la respuesta a dichas vacunas puede disminuirse. Los procedimientos de inmunización indicados pueden realizarse en pacientes que están recibiendo dosis no inmunosupresoras de corticosteroides.

El uso de corticosteroides en tuberculosis activa deberá restringirse a los casos de tuberculosis fulminante o diseminada en los cuales el corticosteroide se usa para el manejo de la enfermedad en conjunción con un régimen antituberculoso apropiado.

En caso que los corticosteroides estén indicados en pacientes con tuberculosis latente o exista reactividad a la tuberculina, será necesaria una estrecha vigilancia dado que puede ocurrir reactivación de la enfermedad. Durante la terapia prolongada con corticosteroides, estos pacientes deberán recibir quimioprofilaxis.

Se ha reportado ocurrencia del sarcoma de Kaposi en pacientes que estaban recibiendo terapia con corticosteroides. La interrupción de los corticosteroides puede conllevar a la remisión clínica.

El papel de los corticosteroides en el choque séptico es controversial, con estudios iniciales que reportan efectos tanto benéficos como nocivos. Más recientemente, se ha sugerido que la suplementación con corticosteroides es benéfica en pacientes con choque séptico establecido que presentan insuficiencia suprarrenal. Sin embargo, no se recomienda su utilización rutinaria en el choque séptico. Una revisión sistémica de la utilización de corticosteroides a dosis altas y corta duración no respalda su utilización. Sin embargo, los metaanálisis y una revisión sugieren que tratamientos más prolongados (5-11 días) de corticosteroides a bajas dosis pueden reducir la mortalidad, especialmente en pacientes con choque séptico dependiente de los vasopresores.

Efectos sobre el Sistema Inmunitario.

Pueden presentarse reacciones alérgicas. Debido a la ocurrencia de casos raros de reacciones anafilácticas/anafilactoides en pacientes que reciben terapia parenteral con corticosteroides, deberán tomarse medidas de precaución apropiadas antes de la administración, especialmente cuando el paciente tiene antecedentes de alergia a cualquier medicamento.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Efectos Endocrinos.

En pacientes bajo terapia con corticosteroides sometidos a estrés inusual está indicado el incremento de la dosificación de corticosteroides de acción rápida antes, durante y después de la situación estresante.

Dosis farmacológicas de corticosteroides administradas durante periodos prolongados pueden producir supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) (insuficiencia corticosuprarrenal secundaria). El grado y duración de la insuficiencia corticosuprarrenal producida varían entre los pacientes y depende de la dosis, la frecuencia, el tiempo de administración y la duración del tratamiento con glucocorticosteroides. Este efecto puede minimizarse utilizando un tratamiento día por medio.

Además, la insuficiencia suprarrenal aguda que produce desenlaces mortales puede presentarse si los glucocorticosteroides se interrumpen abruptamente.

La insuficiencia corticosuprarrenal secundaria puede, por tanto, minimizarse mediante la reducción gradual de la dosis. Este tipo de insuficiencia relativa puede persistir durante meses después de la interrupción del tratamiento; por tanto, en cualquier situación de estrés que ocurra durante dicho periodo, deberá volverse a instaurar la hormonoterapia.

Puede también presentarse “síndrome de abstinencia” de esteroides aparentemente no relacionado con la insuficiencia corticosuprarrenal después de la interrupción abrupta de los glucocorticoides. Este síndrome incluye síntomas como anorexia, náuseas, vómito, letargia, cefalea, fiebre, dolor articular, descamación, mialgia, pérdida de peso y/o hipotensión. Se cree que estos efectos se deben al cambio repentino en la concentración de glucocorticosteroides, más que a niveles bajos de corticosteroides.

Debido a que los glucocorticoides pueden producir o agravar el síndrome de Cushing, deberán evitarse los glucocorticoides en pacientes con enfermedad de Cushing.

Existe un aumento del efecto de los corticosteroides en pacientes con hipotiroidismo.

Metabolismo y Nutrición.

Los corticosteroides, incluida la metilprednisolona, pueden aumentar la glicemia, empeorar la diabetes preexistente y predisponer a las personas en tratamiento prolongado con corticosteroides a la diabetes mellitus.

Efectos Psiquiátricos.

Pueden aparecer trastornos psíquicos con el uso de corticosteroides, los cuales pueden ir desde euforia, insomnio, cambios de humor, cambios en la personalidad y depresión severa hasta claras

manifestaciones psicóticas. Además, la inestabilidad emocional o las tendencias psicóticas pueden empeorar por causa de los corticosteroides.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Pueden presentarse reacciones adversas psiquiátricas graves con los esteroides sistémicos. Los síntomas aparecen a los pocos días o semanas de iniciado el tratamiento. La mayoría de las reacciones desaparecen después de la reducción de la dosis o interrupción del medicamento, aunque podría requerirse tratamiento específico. Se han reportado efectos psicológicos una vez suspendidos los corticosteroides; se desconoce la frecuencia. Debe recomendarse a los pacientes/cuidadores buscar atención médica si se desarrollan síntomas psicológicos en el paciente, especialmente si se sospecha depresión o ideas suicidas. Debe advertirse a los pacientes/cuidadores sobre las posibles alteraciones psiquiátricas que pueden ocurrir durante o inmediatamente después de la disminución gradual de la dosis/interrupción de los esteroides sistémicos.

Efectos sobre el Sistema Nervioso.

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con crisis epilépticas.

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con miastenia gravis (ver también miopatía en la sección Efectos Musculoesqueléticos).

Hay informes de lipomatosis epidural en pacientes a quienes se administran corticosteroides, con uso a largo plazo y en altas dosis.

Efectos Oculares.

El uso prolongado de corticosteroides puede producir cataratas posterosubcapsulares y cataratas nucleares (particularmente en niños), exoftalmos o aumento de la presión intraocular que podría

conllevar a glaucoma con posibles daños en el nervio óptico, y puede estimular el establecimiento

de infecciones oculares secundarias causadas por hongos o virus.

Los corticosteroides deben usarse cautelosamente en pacientes con herpes simplex ocular debido al riesgo de perforación de la córnea.

La terapia con corticosteroides se ha asociado a coriorretinopatía serosa central (CRSC) que puede ocasionar desprendimiento de retina.

El uso sistémico y tópico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar a un oftalmólogo para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la Coriorretinopatía Serosa Central (CRSC).

Efectos Cardiacos.

Los efectos de los glucocorticosteroides sobre el sistema cardiovascular, por ejemplo, dislipidemia e hipertensión, pueden predisponer a los pacientes tratados, con factores de riesgo

cardiovasculares existentes, a efectos cardiovasculares adicionales si se utilizan dosis altas y tratamientos prolongados. En consecuencia, debe utilizarse con precaución en dichos

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



pacientes y deberá prestarse atención a la modificación del riesgo y realizar control cardiaco adicional si es necesario.

En caso de insuficiencia cardiaca congestiva, los corticosteroides sistémicos deben utilizarse con precaución y únicamente si es estrictamente necesario.

Efectos Vasculares.

Se ha reportado trombosis, incluyendo tromboembolismo venoso, con el uso de corticosteroides. Como resultado, los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes que tienen o puedan estar predispuestos a trastornos tromboembólicos.

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión.

Efectos Gastrointestinales.

Altas dosis de corticosteroides pueden producir pancreatitis aguda.

No existe consenso universal sobre si los corticosteroides por sí mismos son responsables de las úlceras pépticas encontradas durante el tratamiento; sin embargo, el tratamiento con glucocorticosteroides puede enmascarar los síntomas de úlcera péptica, de modo que puede ocurrir perforación o hemorragia sin presencia de dolor significativo. La terapia con glucocorticoides puede enmascarar una peritonitis u otros signos o síntomas asociados con trastornos gastrointestinales, como perforación, obstrucción o pancreatitis. La combinación con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal.

Los corticosteroides deben usarse con cautela en colitis ulcerativa no específica principalmente cuando exista la probabilidad inminente de perforación, abscesos u otra infección piogénica. Debe tenerse cautela en los casos de diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, úlcera péptica activa o latente, cuando los esteroides se usan como monoterapia o como terapia adyuvante.

Efectos Hepatobiliares.

Se han informado trastornos hepatobiliares que pueden ser reversibles después de la suspensión del tratamiento. Por lo tanto, el monitoreo adecuado es necesario.

Efectos Musculoesqueléticos.

Se reportó miopatía aguda con la utilización de dosis altas de corticosteroides que ocurrió más a menudo en pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular (por ejemplo, miastenia

gravis) o en pacientes que estaban recibiendo tratamiento concomitante con anticolinérgicos, como por ejemplo medicamentos que producen bloqueo neuromuscular (como pancuronio). Esta

miopatía aguda es generalizada, puede comprometer músculos oculares y respiratorios y conllevar a cuadriparesia. Puede ocurrir elevación de creatinquinasa. La mejoría clínica o

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



recuperación después de la interrupción de los corticosteroides puede requerir semanas a años.

La osteoporosis es un efecto adverso común asociado con la utilización prolongada de dosis altas de glucocorticosteroides.

En adultos mayores debe considerarse el riesgo de osteoporosis y osteonecrosis (ver Sección 4.8 Efectos indeseables).

Trastornos Renales y Urinarios.

Se debe tener precaución en pacientes con esclerosis sistémica debido a que se ha observado un aumento en la incidencia de crisis renal esclerodérmica con el uso de corticoides, incluyendo metilprednisolona.

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Pruebas de Laboratorio.

Dosis medias y altas de hidrocortisona o cortisona pueden producir elevación de la presión sanguínea, retención de sal y agua y aumento en la eliminación de potasio. Estos efectos son menos probables con derivados sintéticos, excepto cuando se utilizan en dosis altas. La restricción de la sal de los alimentos y la suplementación con potasio podrían ser necesarias. Todos los corticosteroides aumentan la eliminación de calcio.

Heridas, Envenenamiento y Complicaciones durante Procedimientos.

Los corticosteroides sistémicos no están indicados y por tanto no se deben utilizar para el tratamiento de lesiones cerebrales traumáticas. Un estudio multicéntrico reveló un aumento de la mortalidad a las 2 semanas y 6 meses después de la lesión en los pacientes que recibieron succinato sódico de metilprednisolona en comparación con el placebo. No se ha establecido asociación causal con el tratamiento establecido.

Otros.

Debido a que las complicaciones del tratamiento con glucocorticosteroides son dependientes de la dosis y de la duración del tratamiento, deberá hacerse una evaluación riesgo/beneficio para cada caso individual respecto a la dosis a emplear y la duración del tratamiento, y para definir si la terapia será diaria o intermitente.

La aspirina y los antiinflamatorios no esteroides deben utilizarse con precaución con los corticosteroides.

Se han reportado crisis de feocromocitoma, las cuales pueden ser fatales, después de la administración de corticosteroides sistémicos. Solo deben administrarse corticosteroides a pacientes con feocromocitoma, sospechado o identificado, después de una evaluación riesgo/beneficio apropiada.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Utilización en niños.

La siguiente afirmación se aplica solamente cuando se incluye alcohol bencílico en la formulación:

El alcohol bencílico como conservante ha sido asociado con eventos adversos graves, entre ellos el “síndrome de jadeo” y la muerte en pacientes pediátricos. Aunque las dosis clínicas normales de este producto aportan por lo general cantidades de alcohol bencílico que son considerablemente inferiores a las informadas en relación con el “síndrome de jadeo”, se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico con la que puede ocurrir toxicidad. El riesgo de toxicidad por alcohol bencílico depende de la cantidad administrada y de la capacidad del hígado y los riñones para eliminar el químico. Es más probable que los bebés prematuros y los niños con poco peso al nacer manifiesten toxicidad.

Deberá observarse cuidadosamente el crecimiento de lactantes y niños bajo tratamiento prolongado con corticosteroides. Puede suprimirse el crecimiento corporal en niños que reciban glucocorticosteroides en terapia de largo plazo y con dosis diarias divididas. El uso de este régimen deberá restringirse solo para las indicaciones más serias.

Los lactantes y los niños bajo tratamiento prolongado con corticosteroides se encuentran en riesgo especial de aumento de la presión intracraneal.

Las dosis altas de corticosteroides pueden producir pancreatitis en niños.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de 2020 SEM, numeral 3.1.9.14, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de advertencias y precauciones**
- **Información del prescriptor, versión basada en CDSv15.0+16.0_22Oct2020_v1**

Nueva dosificación:

Posología y Método de Administración.

Debido a las posibles incompatibilidades físicas, DEPO-MEDROL Suspensión Acuosa Estéril (acetato de metilprednisolona) no deberá diluirse, ni mezclarse con otras soluciones. Antes de la administración las suspensiones parenterales deberán inspeccionarse visualmente para descartar la presencia de partículas suspendidas y decoloración, siempre y cuando el medicamento y el recipiente lo permitan.

Administración para Efectos Locales.

La terapia con DEPO-MEDROL no elimina la necesidad de implementar las medidas convencionales empleadas. Aunque este método de tratamiento

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



disminuye los síntomas, no representa una cura, y la hormona no tiene ningún efecto sobre la causa de la inflamación.

1. Artritis Reumatoide y Osteoartritis. La dosis para administración intraarticular depende del tamaño de la articulación y varía con la severidad de la condición en cada paciente. En casos crónicos, las inyecciones pueden repetirse a intervalos que van desde una a cinco o más semanas, dependiendo del grado de alivio obtenido con la inyección inicial.

Las dosis indicadas en la siguiente Tabla se suministran como guía general: Tabla 1. Guía Posológica General.

Tamaño de la Articulación	Ejemplos	Rango de Dosificación
Grande	Rodilla Tobillo Hombro	20-80 mg
Mediana	Codos Muñeca	10-40 mg
Pequeña	Metacarpofalángica a Interfalángica Esternoclavicular Acromioclavicular	4-10 mg

Procedimiento: Se recomienda revisar la anatomía de la articulación involucrada antes de intentar la inyección intraarticular. Con el fin de obtener pleno efecto antiinflamatorio, es importante que la inyección se realice dentro del espacio sinovial. Empleando la misma técnica estéril usada para punción lumbar, se inserta rápidamente una aguja estéril calibre 20-24 (acoplada a una jeringa seca) dentro de la cavidad sinovial. La infiltración de procaína es opcional. La aspiración de unas pocas gotas de líquido articular con una jeringa sirve para comprobar que la aguja ha penetrado el espacio articular. El sitio de inyección para cada articulación es aquel lugar en donde la cavidad sinovial es más superficial y con menos vasos y nervios grandes. Con la aguja en el lugar, se retira la jeringa de aspiración y se sustituye por una segunda jeringa con la cantidad deseada de DEPO- MEDROL. Se retrae luego el émbolo ligeramente hacia fuera para aspirar líquido sinovial y asegurar que la aguja se encuentra todavía en el espacio sinovial. Después de la inyección, la articulación se mueve suavemente unas pocas veces para ayudar a mezclar el líquido sinovial y la suspensión. El sitio se cubre con un pequeño vendaje estéril.

Los sitios apropiados para la inyección intraarticular incluyen: rodilla, tobillo, muñeca, codo, hombro y articulaciones falángicas y de la cadera. Debido a que ocasionalmente hay dificultades para entrar en la articulación de la cadera, deberán tomarse precauciones a fin de evitar punzar cualquiera de los vasos sanguíneos grandes del área. Las articulaciones no apropiadas para la inyección son las anatómicamente inaccesibles, como las articulaciones espinales y especialmente las



articulaciones sacroilíacas que no poseen espacios sinoviales. Los fracasos de los tratamientos son con mucha frecuencia el resultado de la penetración fallida al espacio articular. Poco o ningún beneficio podrá obtenerse luego de la inyección en el tejido adyacente. Si se presentan fracasos terapéuticos cuando las inyecciones se colocan certeramente en los espacios sinoviales, según se determina por la aspiración de líquido, repetir las inyecciones será de poca utilidad.

La terapia local no altera el proceso de la enfermedad subyacente. Siempre que sea posible, deberá emplearse terapia integral incluyendo fisioterapia y corrección ortopédica.

Luego de la terapia intraarticular con corticosteroides, deberán tomarse precauciones a fin de evitar la sobreutilización de las articulaciones en las cuales se obtenga algún beneficio sintomático. La negligencia en esta materia puede dar cabida a mayor deterioro de la articulación, el cual superará los efectos beneficiosos del esteroide.

No deberán inyectarse articulaciones inestables. La inyección intraarticular repetida puede, en algunos casos, resultar en inestabilidad de la articulación. Se recomienda el seguimiento con rayos X en casos seleccionados a fin de detectar deterioro.

Si se utiliza un anestésico local antes de la inyección de DEPO-MEDROL, deberán leerse y observarse cuidadosamente las precauciones del inserto del empaque del anestésico.

2. Bursitis. Debe prepararse de manera estéril el área adyacente al sitio de inyección y hacerse una “roncha” en el sitio con una solución de clorhidrato de procaína al 1 %. Se inserta dentro de la bursa una aguja calibre 20 a 24 acoplada a una jeringa seca y se aspira el líquido. La aguja se deja en el lugar y se cambia la jeringa de aspiración por una jeringa pequeña que contenga la dosis deseada. Después de la inyección, se retira la aguja y se aplica un pequeño vendaje.

3. Efectos Locales Varios: Ganglio, Tendinitis, Epicondilitis. Deberá tenerse cuidado en el tratamiento de condiciones como tendinitis o tenosinovitis, después de la aplicación de un antiséptico apropiado en la piel subyacente, con el fin de inyectar la suspensión en la vaina del tendón y no en la sustancia del tendón. El tendón puede palparse fácilmente cuando se coloca en posición de estiramiento. En el caso del tratamiento de condiciones como la epicondilitis, deberá marcarse cuidadosamente el área de mayor sensibilidad al tacto e infiltrar la suspensión en dicha área. En el caso de ganglio (nódulos) en las vainas de los tendones, la suspensión se inyecta directamente en el quiste. En muchos casos, la administración de una sola inyección causa una marcada reducción en el tamaño del tumor quístico y puede producir su desaparición.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Las dosis usadas para el tratamiento de las diversas condiciones de las estructuras tendinosas o bursales listadas anteriormente varían con la condición a ser tratada y oscilan entre 4 y 30 mg. En el caso de condiciones recurrentes o crónicas, puede ser necesario el uso de inyecciones repetidas.

Con cada inyección, deberán observarse las precauciones habituales sobre esterilidad.

4. Inyecciones de Efecto Local en Condiciones Dermatológicas. Luego de la limpieza con un antiséptico apropiado como alcohol al 70%, se inyectan 20-60 mg en la lesión. En el caso de lesiones grandes, puede ser necesario distribuir dosis de 20 a 40 mg mediante inyecciones locales repetidas. Deberán tomarse precauciones a fin de evitar la inyección de un volumen de fármaco que pueda causar isquemia que puede resultar en áreas de esfacelación. Usualmente se emplean de 1 a 4 inyecciones, los intervalos entre inyecciones varían con el tipo de lesión objeto de tratamiento y la duración de la mejoría producida por la inyección inicial.

La siguiente precaución se refiere únicamente a la formulación que contiene alcohol bencílico:

Es esencial tomar precauciones especiales cuando se vayan a usar viales multidosis a fin de prevenir la contaminación del contenido.

Administración para Efectos Sistémicos.

La dosificación intramuscular varía con la condición a ser tratada. Si se desea un efecto prolongado, la dosis semanal puede calcularse multiplicando la dosis diaria oral por 7 y aplicar esta dosis en inyección intramuscular única.

La dosificación debe individualizarse de acuerdo con la severidad de la enfermedad y la respuesta del paciente. En lactantes y niños, la dosificación recomendada tendrá que reducirse, pero la dosificación deberá ajustarse según la severidad de la condición en lugar de ceñirse estrictamente a la edad o peso corporal.

La terapia hormonal debe considerarse como adyuvante y no es reemplazo de la terapia convencional. La dosificación debe disminuirse o suspenderse gradualmente cuando el medicamento se haya suministrado durante varios días. La severidad, pronóstico y duración esperada de la enfermedad y la reacción del paciente al medicamento son factores a tener en cuenta para determinar la dosificación. El tratamiento deberá discontinuarse en caso de que se observe un período de remisión espontánea de una condición crónica. Deberán efectuarse estudios de laboratorio, como análisis de orina, glicemia postprandial a las dos horas, determinación de la presión sanguínea y peso corporal, y deberán tomarse rayos X de tórax a intervalos regulares durante la terapia prolongada. Es aconsejable tomar rayos X del tracto gastrointestinal superior en pacientes con antecedentes de úlcera o de dispepsia significativa.



En pacientes con síndrome adrenogenital, una sola inyección intramuscular de 40 mg cada dos semanas puede ser adecuada. Para la terapia de mantenimiento de pacientes con artritis reumatoide, la dosis intramuscular semanal variará entre 40-120 mg. La dosificación usual en pacientes con lesiones dermatológicas que hayan respondido a la terapia con corticosteroides sistémicos se sitúa entre 40 y 120 mg de acetato de metilprednisolona administrados intramuscularmente a intervalos semanales, durante una a cuatro semanas. En la dermatitis aguda severa ocasionada por hiedra venenosa, el alivio puede observarse dentro de las 8-12 horas siguientes a la administración intramuscular de una dosis única de 80 a 120 mg. En la dermatitis crónica por contacto, puede ser necesaria la aplicación de inyecciones repetidas a intervalos de 5- 10 días. En el caso de dermatitis seborréica, el uso de una dosis semanal de 80 mg puede ser adecuada.

Luego de la administración intramuscular de 80-120 mg a pacientes asmáticos, el alivio puede presentarse dentro de las 6-48 horas siguientes a la dosificación y persistir durante un periodo que puede oscilar desde varios días hasta dos semanas.

En el evento, que signos de estrés acompañen la condición a ser tratada, deberá incrementarse la dosificación de la suspensión. Si se necesita un efecto hormonal rápido y de intensidad máxima, estará indicada la administración intravenosa de succinato sódico de metilprednisolona, altamente soluble.

Nuevas advertencias y precauciones:

Para: (Depo-Medrol 40 mg/mL x 1 mL).

Formulación MGPC (Cloruro de miristil gamma picolinio).

Este producto no es apropiado para uso en múltiples dosis. Luego de la administración de la dosis deseada, deberá descartarse toda porción de suspensión remanente.

O para: (Depo-Medrol 40 mg/mL x 5 mL).

Formulación con Alcohol Bencílico.

Este producto contiene alcohol bencílico, el cual es potencialmente tóxico cuando se administra localmente en el tejido nervioso. La cantidad de alcohol bencílico por cada 1 mL es 9,16 mg.

El uso de dosis múltiples de DEPO-MEDROL partiendo de un solo vial exige cuidados especiales a fin de evitar la contaminación. Aunque el producto viene inicialmente estéril, el uso de cualquier dosis extraída de viales de múltiples dosis puede acarrear contaminación, a menos que se observen técnicas de asepsia estrictas. También es necesario tener cuidado con el uso de las jeringas y agujas estériles desechables.

Si bien los cristales de esteroides adrenales suprimen la reacción inflamatoria en la dermis, su presencia puede causar desintegración de los elementos celulares y cambios fisicoquímicos en la sustancia de base del tejido conectivo. Los cambios

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



dérmicos y/o subdérmicos resultantes, de ocurrencia infrecuente, pueden formar depresiones en la piel del sitio de inyección. El grado en el cual ocurre esta reacción variará con la cantidad de esteroide adrenal inyectado. La regeneración de la piel es usualmente completa en pocos meses o después de que se hayan absorbido todos los cristales del esteroide adrenal.

Con el fin de minimizar la incidencia de atrofia dérmica y subdérmica, deberán tomarse precauciones para no exceder las dosis recomendadas al momento de las inyecciones. En lo posible, deberán hacerse múltiples inyecciones pequeñas en el área de la lesión. La técnica de inyección intrasínovial e intramuscular deberá incluir precauciones contra la inyección o las fugas dentro de la dermis. La inyección en el músculo deltoides deberá evitarse debido a la alta incidencia de atrofia subcutánea observada.

DEPO-MEDROL no debe administrarse por una ruta diferente a las listadas en INDICACIONES TERAPÉUTICAS. Resulta crucial el uso de una técnica apropiada durante la administración de DEPO-MEDROL y el suficiente cuidado para garantizar la apropiada aplicación del medicamento.

Se han informado eventos médicos severos asociados con las vías de administración intratecal/epidural. Deben tomarse medidas adecuadas para evitar la inyección intravascular.

Advertencias y Precauciones Generales.

El siguiente párrafo se refiere únicamente a la formulación con alcohol bencílico.

Cuando se vayan a utilizar viales que contengan múltiples dosis, es esencial tomar precauciones especiales tendientes a impedir la contaminación del contenido. Existen evidencias que el cloruro de benzalconio no es un antiséptico adecuado para esterilizar la boca de los viales multidosis. Se recomienda el uso de una solución de povidona-yodo, o un producto similar, para limpiar la parte superior del vial antes de la aspiración del contenido.

Las siguientes precauciones adicionales se aplican al uso de corticosteroides parenterales.

La inyección intrasínovial de un corticosteroide puede producir efectos sistémicos como también efectos locales.

Es necesario el examen apropiado del fluido articular a fin de excluir un proceso séptico.

Un aumento marcado del dolor, acompañado por hinchazón local y posterior restricción del movimiento articular, fiebre y malestar, puede sugerir el desarrollo de



artritis séptica. Si tal complicación ocurre y se confirma el diagnóstico, deberá instaurarse terapia antimicrobiana apropiada.

Deberá evitarse la inyección local de un esteroide dentro de una articulación previamente infectada.

Los corticosteroides no deben inyectarse en articulaciones inestables.

La técnica estéril es necesaria para prevenir infecciones o contaminación.

Debe tenerse en cuenta la velocidad de absorción más lenta de la administración intramuscular.

Efectos Inmunosupresores/Aumento de la Susceptibilidad a las Infecciones.

Los corticosteroides pueden aumentar la susceptibilidad a las infecciones, pueden enmascarar algunos signos de infección, e incluso pueden aparecer nuevas infecciones durante su uso. Puede presentarse reducción de la resistencia corporal e incapacidad para localizar la infección con el uso de corticosteroides. Las infecciones con cualquier patógeno, incluidos organismos virales, bacterianos, micóticos, protozoarios o helmínticos, en cualquier lugar del cuerpo, pueden estar asociados con el uso de corticosteroides solos o en combinación con otros inmunosupresores que afecten la inmunidad celular, inmunidad humoral, o la función de los neutrófilos. Estas infecciones pueden ser leves, pero pueden llegar a ser severas y en ocasiones, fatales. Al incrementar las dosis de corticosteroides, incrementa la tasa de ocurrencia de complicaciones infecciosas.

En presencia de infección aguda, no emplee la administración intrasinovial, intrabursal o intratendinosa.

Las personas que están bajo tratamiento con medicamentos que suprimen el sistema inmunitario son más susceptibles a infecciones que las personas sanas. La varicela y el sarampión, por ejemplo, pueden tener un curso más serio o incluso mortal en niños o adultos no inmunes bajo tratamiento con corticosteroides.

La administración de vacunas vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que están recibiendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides. La administración de vacunas inactivadas puede realizarse a pacientes que están recibiendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides; sin embargo, la respuesta a dichas vacunas puede disminuirse. Los procedimientos de inmunización indicados pueden realizarse en pacientes que están recibiendo dosis no inmunosupresoras de corticosteroides.

El uso de corticosteroides en tuberculosis activa deberá restringirse a los casos de tuberculosis fulminante o diseminada en los cuales el corticosteroide se usa para el manejo de la enfermedad en conjunción con un régimen antituberculoso apropiado.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En caso que los corticosteroides estén indicados en pacientes con tuberculosis latente o exista reactividad a la tuberculina, será necesaria una estrecha vigilancia dado que puede ocurrir reactivación de la enfermedad. Durante la terapia prolongada con corticosteroides, estos pacientes deberán recibir quimioprofilaxis.

Se ha reportado ocurrencia del sarcoma de Kaposi en pacientes que estaban recibiendo terapia con corticosteroides. La interrupción de los corticosteroides puede conllevar a la remisión clínica.

El papel de los corticosteroides en el choque séptico es controversial, con estudios iniciales que reportan efectos tanto benéficos como nocivos. Más recientemente, se ha sugerido que la suplementación con corticosteroides es benéfica en pacientes con choque séptico establecido que presentan insuficiencia suprarrenal. Sin embargo, no se recomienda su utilización rutinaria en el choque séptico. Una revisión sistémica de la utilización de corticosteroides a dosis altas y corta duración no respalda su utilización. Sin embargo, los metaanálisis y una revisión sugieren que tratamientos más prolongados (5-11 días) de corticosteroides a bajas dosis pueden reducir la mortalidad, especialmente en pacientes con choque séptico dependiente de los vasopresores.

Efectos sobre el Sistema Inmunitario.

Pueden presentarse reacciones alérgicas. Debido a la ocurrencia de casos raros de reacciones anafilácticas/anafilactoides en pacientes que reciben terapia parenteral con corticosteroides, deberán tomarse medidas de precaución apropiadas antes de la administración, especialmente cuando el paciente tiene antecedentes de alergia a cualquier medicamento.

Efectos Endocrinos.

En pacientes bajo terapia con corticosteroides sometidos a estrés inusual está indicado el incremento de la dosificación de corticosteroides de acción rápida antes, durante y después de la situación estresante.

Dosis farmacológicas de corticosteroides administradas durante periodos prolongados pueden producir supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) (insuficiencia corticosuprarrenal secundaria). El grado y duración de la insuficiencia corticosuprarrenal producida varían entre los pacientes y depende de la dosis, la frecuencia, el tiempo de administración y la duración del tratamiento con glucocorticosteroides. Este efecto puede minimizarse utilizando un tratamiento día por medio.

Además, la insuficiencia suprarrenal aguda que produce desenlaces mortales puede presentarse si los glucocorticosteroides se interrumpen abruptamente.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La insuficiencia corticosuprarrenal secundaria puede, por tanto, minimizarse mediante la reducción gradual de la dosis. Este tipo de insuficiencia relativa puede persistir durante meses después de la interrupción del tratamiento; por tanto, en cualquier situación de estrés que ocurra durante dicho periodo, deberá volverse a instaurar la hormonoterapia.

Puede también presentarse “síndrome de abstinencia” de esteroides aparentemente no relacionado con la insuficiencia corticosuprarrenal después de la interrupción abrupta de los glucocorticoides. Este síndrome incluye síntomas como anorexia, náuseas, vómito, letargia, cefalea, fiebre, dolor articular, descamación, mialgia, pérdida de peso y/o hipotensión. Se cree que estos efectos se deben al cambio repentino en la concentración de glucocorticosteroides, más que a niveles bajos de corticosteroides.

Debido a que los glucocorticoides pueden producir o agravar el síndrome de Cushing, deberán evitarse los glucocorticoides en pacientes con enfermedad de Cushing.

Existe un aumento del efecto de los corticosteroides en pacientes con hipotiroidismo.

Metabolismo y Nutrición.

Los corticosteroides, incluida la metilprednisolona, pueden aumentar la glicemia, empeorar la diabetes preexistente y predisponer a las personas en tratamiento prolongado con corticosteroides a la diabetes mellitus.

Efectos Psiquiátricos.

Pueden aparecer trastornos psíquicos con el uso de corticosteroides, los cuales pueden ir desde euforia, insomnio, cambios de humor, cambios en la personalidad y depresión severa hasta claras manifestaciones psicóticas. Además, la inestabilidad emocional o las tendencias psicóticas pueden empeorar por causa de los corticosteroides.

Pueden presentarse reacciones adversas psiquiátricas graves con los esteroides sistémicos. Los síntomas aparecen a los pocos días o semanas de iniciado el tratamiento. La mayoría de las reacciones desaparecen después de la reducción de la dosis o interrupción del medicamento, aunque podría requerirse tratamiento específico. Se han reportado efectos psicológicos una vez suspendidos los corticosteroides; se desconoce la frecuencia. Debe recomendarse a los pacientes/cuidadores buscar atención médica si se desarrollan síntomas psicológicos en el paciente, especialmente si se sospecha depresión o ideas suicidas. Debe advertirse a los pacientes/cuidadores sobre las posibles alteraciones psiquiátricas que pueden ocurrir durante o inmediatamente después de la disminución gradual de la dosis/interrupción de los esteroides sistémicos.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Efectos sobre el Sistema Nervioso.

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con crisis epilépticas.

Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con miastenia gravis (ver también miopatía en la sección Efectos Musculoesqueléticos).

Hay informes de lipomatosis epidural en pacientes a quienes se administran corticosteroides, con uso a largo plazo y en altas dosis.

Efectos Oculares.

El uso prolongado de corticosteroides puede producir cataratas posterosubcapsulares y cataratas nucleares (particularmente en niños), exoftalmos o aumento de la presión intraocular que podría conllevar a glaucoma con posibles daños en el nervio óptico, y puede estimular el establecimiento de infecciones oculares secundarias causadas por hongos o virus.

Los corticosteroides deben usarse cautelosamente en pacientes con herpes simplex ocular debido al riesgo de perforación de la córnea.

La terapia con corticosteroides se ha asociado a coriorretinopatía serosa central (CRSC) que puede ocasionar desprendimiento de retina.

El uso sistémico y tópico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar a un oftalmólogo para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la Coriorretinopatía Serosa Central (CRSC).

Efectos Cardíacos.

Los efectos de los glucocorticosteroides sobre el sistema cardiovascular, por ejemplo, dislipidemia e hipertensión, pueden predisponer a los pacientes tratados, con factores de riesgo cardiovasculares existentes, a efectos cardiovasculares adicionales si se utilizan dosis altas y tratamientos prolongados. En consecuencia, debe utilizarse con precaución en dichos pacientes y deberá prestarse atención a la modificación del riesgo y realizar control cardíaco adicional si es necesario.

En caso de insuficiencia cardíaca congestiva, los corticosteroides sistémicos deben utilizarse con precaución y únicamente si es estrictamente necesario.

Efectos Vasculares.

Se ha reportado trombosis, incluyendo tromboembolismo venoso, con el uso de corticosteroides. Como resultado, los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes que tienen o puedan estar predispuestos a trastornos tromboembólicos.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con hipertensión.

Efectos Gastrointestinales.

Altas dosis de corticosteroides pueden producir pancreatitis aguda.

No existe consenso universal sobre si los corticosteroides por sí mismos son responsables de las úlceras pépticas encontradas durante el tratamiento; sin embargo, el tratamiento con glucocorticosteroides puede enmascarar los síntomas de úlcera péptica, de modo que puede ocurrir perforación o hemorragia sin presencia de dolor significativo. La terapia con glucocorticoides puede enmascarar una peritonitis u otros signos o síntomas asociados con trastornos gastrointestinales, como perforación, obstrucción o pancreatitis. La combinación con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal.

Los corticosteroides deben usarse con cautela en colitis ulcerativa no específica principalmente cuando exista la probabilidad inminente de perforación, abscesos u otra infección piogénica. Debe tenerse cautela en los casos de diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, úlcera péptica activa o latente, cuando los esteroides se usan como monoterapia o como terapia adyuvante.

Efectos Hepatobiliares.

Se han informado trastornos hepatobiliares que pueden ser reversibles después de la suspensión del tratamiento. Por lo tanto, el monitoreo adecuado es necesario.

Efectos Musculoesqueléticos.

Se reportó miopatía aguda con la utilización de dosis altas de corticosteroides que ocurrió más a menudo en pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular (por ejemplo, miastenia gravis) o en pacientes que estaban recibiendo tratamiento concomitante con anticolinérgicos, como por ejemplo medicamentos que producen bloqueo neuromuscular (como pancuronio). Esta miopatía aguda es generalizada, puede comprometer músculos oculares y respiratorios y conllevar a cuadriparesia. Puede ocurrir elevación de creatinquinasa. La mejoría clínica o recuperación después de la interrupción de los corticosteroides puede requerir semanas a años.

La osteoporosis es un efecto adverso común asociado con la utilización prolongada de dosis altas de glucocorticosteroides.

En adultos mayores debe considerarse el riesgo de osteoporosis y osteonecrosis.

Trastornos Renales y Urinarios.

Se debe tener precaución en pacientes con esclerosis sistémica debido a que se ha observado un aumento en la incidencia de crisis renal esclerodérmica con el uso de corticoides, incluyendo metilprednisolona.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los corticosteroides deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Pruebas de Laboratorio.

Dosis medias y altas de hidrocortisona o cortisona pueden producir elevación de la presión sanguínea, retención de sal y agua y aumento en la eliminación de potasio. Estos efectos son menos probables con derivados sintéticos, excepto cuando se utilizan en dosis altas. La restricción de la sal de los alimentos y la suplementación con potasio podrían ser necesarias. Todos los corticosteroides aumentan la eliminación de calcio.

Heridas, Envenenamiento y Complicaciones durante Procedimientos.

Los corticosteroides sistémicos no están indicados y por tanto no se deben utilizar para el tratamiento de lesiones cerebrales traumáticas. Un estudio multicéntrico reveló un aumento de la mortalidad a las 2 semanas y 6 meses después de la lesión en los pacientes que recibieron succinato sódico de metilprednisolona en comparación con el placebo. No se ha establecido asociación causal con el tratamiento establecido.

Otros.

Debido a que las complicaciones del tratamiento con glucocorticosteroides son dependientes de la dosis y de la duración del tratamiento, deberá hacerse una evaluación riesgo/beneficio para cada caso individual respecto a la dosis a emplear y la duración del tratamiento, y para definir si la terapia será diaria o intermitente.

La aspirina y los antiinflamatorios no esteroides deben utilizarse con precaución con los corticosteroides.

Se han reportado crisis de feocromocitoma, las cuales pueden ser fatales, después de la administración de corticosteroides sistémicos. Solo deben administrarse corticosteroides a pacientes con feocromocitoma, sospechado o identificado, después de una evaluación riesgo/beneficio apropiada.

Utilización en niños.

La siguiente afirmación se aplica solamente cuando se incluye alcohol bencílico en la formulación:

El alcohol bencílico como conservante ha sido asociado con eventos adversos graves, entre ellos el “síndrome de jadeo” y la muerte en pacientes pediátricos. Aunque las dosis clínicas normales de este producto aportan por lo general cantidades de alcohol bencílico que son considerablemente inferiores a las informadas en relación con el “síndrome de jadeo”, se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico con la que puede ocurrir toxicidad. El riesgo de toxicidad por alcohol bencílico depende de la cantidad administrada y de la capacidad del hígado

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



y los riñones para eliminar el químico. Es más probable que los bebés prematuros y los niños con poco peso al nacer manifiesten toxicidad.

Deberá observarse cuidadosamente el crecimiento de lactantes y niños bajo tratamiento prolongado con corticosteroides. Puede suprimirse el crecimiento corporal en niños que reciban glucocorticosteroides en terapia de largo plazo y con dosis diarias divididas. El uso de este régimen deberá restringirse solo para las indicaciones más serias.

Los lactantes y los niños bajo tratamiento prolongado con corticosteroides se encuentran en riesgo especial de aumento de la presión intracraneal.

Las dosis altas de corticosteroides pueden producir pancreatitis en niños.

3.1.9.2 TRAVASOL PLUS 15% LIBRE DE BISULFITO

Expediente : 19908160
Radicado : 20201034655 / 20201233846
Fecha : 07/12/2020
Interesado : LABORATORIOS BAXTER S.A

Composición: Cada 100 ml de solución contiene: Lisina (como acetato de Lisina) 1,18 g, Leucina 1,04 g, Fenilalanina 1,04 g, Valina 960,0 mg, Isoleucina 749,0 mg, Metionina 749,0 mg, Treonina 749,0 mg, Triptofano 250,0 mg, Alanina 2,17 g, Arginina 1,47 g, Glicina 1,04 g, Histidina 894,0 mg, Prolina 894,0 mg, Acido glutámico 749,0 mg, Serina 592,0 mg, Acido aspártico 434,0 mg, Tirosina 39,0 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones

Nutrición parenteral en pacientes que no pueden utilizar la vía oral

Contraindicaciones: hipersensibilidad a alguno de los aminoácidos, anuria, coma hepático, desordenes metabólicos, enfermedad severa del hígado, lesión en la función renal o azotemia de alguna causa.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020010298 del 27 de Agosto de 2020, de acuerdo a lo evaluado por el Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de precauciones o advertencias
- Información del prescriptor, versión: ccsi42520200102 allegado mediante radicado 20201233846

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nueva dosificación:

DOSIS Y ADMINISTRACION

Dosis

Las más recomendadas son las dosis que logran el equilibrio de nitrógeno o un balance positivo. La primera dosis debe ser aproximadamente la mitad de la dosis mínima a la que se programa llegar y debe ser aumentada gradualmente para minimizar la glucosuria; el retiro también debe realizarse gradualmente para evitar la hipoglicemia reactiva.

La coadministración de la emulsión grasa debe analizarse cuando se requiere una nutrición parenteral prolongada (más de 5 días) para evitar una deficiencia de ácidos grasos esenciales (DAGE).

Uso pediátrico

El uso de Travasol Plus 15% libre de bisulfito en pacientes pediátricos, se rige por las mismas consideraciones que afectan el uso de cualquier solución de aminoácidos en pediatría. La cantidad administrada se dosifica en base a gramos de aminoácidos/kg de peso corporal/día. De dos a tres g/kg de peso corporal para niños con calorías adecuadas generalmente son suficientes para satisfacer las necesidades de proteínas y promover un balance positivo de nitrógeno. Las soluciones administradas por la vena periférica no deben exceder el doble de la osmolaridad sérica normal (718 mOsmol / L).

Infusión de vena Central

En pacientes adultos asintomáticos sin pérdida inusual de nitrógeno se requiere una mínima dosis diaria de 0.1 g de nitrógeno (4.2 ml) de Travasol Plus 15% libre de bisulfito más 4.4 g (15 calorías) de dextrosa/emulsión por kilogramo por peso corporal por día para lograr el equilibrio de nitrógeno y estabilidad en el peso. Para los pacientes que han tenido cirugía, trauma o sepsis y en aquellos con pérdida inusual de nitrógeno la dosis diaria para su mantenimiento puede ser hasta de 0.3 a 0.4 g de nitrógeno (13 a 17 mL de Travasol Plus 15% libre de bisulfito por kilogramo de peso corporal al día), con aumentos proporcionados en calorías no proteicas. El mejor indicador de la dosis correcta es una evaluación periódica del equilibrio de nitrógeno del paciente. Es aconsejable el uso de bomba de infusión para realizar una infusión constante durante la infusión central venosa.

Infusión de vena Periférica

En los pacientes para quienes no se recomienda una cateterización central venosa, los compuestos de Travasol Plus 15% libre de bisulfito pueden ser administrados por vena periférica. La dilución de 250 ml de Travasol Plus 15% libre de bisulfito en 750 ml de dextrosa al 10% reducirá la osmolaridad a un nivel (718 mOsmol/L) que es muy favorable para mantener la integridad de las paredes de las venas. Si se infunde simultáneamente la emulsión gras brindará también un efecto de dilución sobre la osmolaridad.

En pacientes pediátricos, la solución final no debe exceder el doble de la osmolaridad sérica normal (718 mOsmol/L).

Administración

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Cuando se administra en neonatos y niños menores de 2 años, tanto la bolsa como los sistemas de administración deben protegerse de la luz, desde la preparación hasta que se finalice la administración (ver secciones Advertencias y Precauciones especiales de uso e Instrucciones de Uso, Manejo y Disposición).

Cualquier porción no utilizada del producto debe descartarse y no se debe utilizar para una administración posterior.

De manera individual, pueden añadirse vitaminas, oligoelementos y otros componentes (incluido, glucosa lípidos) al régimen de nutrición parenteral para cubrir las necesidades nutricionales y prevenir deficiencias y el desarrollo de complicaciones.

En el caso de administración periférica, debe tenerse en cuenta la osmolaridad de la solución.

La velocidad de infusión de la solución debe aumentarse gradualmente durante la primera hora, y debe ajustarse teniendo en cuenta la dosis que se va a administrar, el volumen diario indicado y la duración de la infusión.

La solución debe ser inspeccionada visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración.

Se recomienda el uso de un filtro final durante la administración de soluciones de nutrición parenteral. Se deben utilizar filtros de 0.22 micras para la administración parenteral de soluciones sin lípidos. Si se requiere administrar lípidos entonces se debe utilizar un filtro de 1.2 micras.

Nuevas precauciones o advertencias:

ADVERTENCIAS

- Se han reportado reacciones de hipersensibilidad y reacciones anafilácticas/anafilactoides al administrar soluciones de aminoácidos como parte de una nutrición parenteral. Si se observa algún signo o síntoma de reacción de hipersensibilidad o anafiláctica, la infusión debe detenerse inmediatamente.

- Se han notificado precipitados vasculares pulmonares que causan embolia vascular pulmonar e insuficiencia pulmonar en pacientes que reciben nutrición parenteral. En algunos casos, se han producido resultados fatales.

La adición excesiva de calcio y fosfato aumenta el riesgo de la formación de precipitados de fosfato de calcio. Se han informado precipitados incluso en ausencia de sal de fosfato en la solución. También se ha informado sobre precipitación, distal al filtro en línea y sospecha de formación de precipitados in-vivo.

Si se presentan signos de insuficiencia pulmonar, debe detenerse la infusión y debe iniciarse la evaluación médica.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Además de la inspección de la solución, el equipo de infusión y el catéter también deben revisarse periódicamente para detectar precipitados.

- Pueden ocurrir infección y sepsis como resultado del uso de catéteres intravenosos para administrar formulaciones parenterales, mantenimiento deficiente de los catéteres o soluciones contaminadas. La inmunosupresión y otros factores como la Hiperglucemia, la malnutrición y/o su estado de enfermedad subyacente pueden predisponer a los pacientes a complicaciones infecciosas.

La monitorización cuidadosa sintomática y de laboratorio para detectar fiebre/escalofríos, leucocitosis, complicaciones técnicas con el dispositivo de acceso e Hiperglucemia, puede ayudar a reconocer infecciones tempranas.

La aparición de complicaciones sépticas se puede disminuir con un énfasis mayor en la técnica aséptica en la colocación y el mantenimiento del catéter, así como en la técnica aséptica en la preparación de la fórmula nutricional.

- Volver a alimentar a los pacientes gravemente desnutridos puede provocar el síndrome de realimentación que se caracteriza por el desplazamiento intracelular de potasio, fósforo y magnesio a medida que el paciente se vuelve anabólico. También pueden desarrollarse deficiencia de tiamina y la retención de líquidos. La vigilancia cuidadosa y el aumento gradual de la ingesta de nutrientes evitando la sobrealimentación pueden prevenir estas complicaciones.

- La infusión de soluciones hipertónicas en venas periféricas puede causar irritación de la vena

- No conecte las bolsas en serie para evitar una embolia gaseosa debido al aire residual contenido en el envase primario.

- Hiperglucemia o estado hiperglucémico hiperosmolar: La administración de soluciones que contienen dextrosa en pacientes con diabetes mellitus, la tolerancia alterada a la glucosa puede empeorar la hiperglucemia. La administración de dextrosa a una tasa que excede la tasa de utilización del paciente puede conducir a hiperglucemia, coma y muerte. Los pacientes con confusión subyacente e insuficiencia renal que reciben infusiones de dextrosa pueden tener un mayor riesgo de desarrollar un estado hiperglucémico hiperosmolar. Controle los niveles de glucosa en sangre y trate la hiperglucemia para mantener niveles óptimos mientras administra soluciones que contienen dextrosa. La insulina puede administrarse o ajustarse para mantener niveles óptimos de glucosa en sangre durante la administración de soluciones que contienen dextrosa.

- Daño venoso y trombosis: Debe diluirse y usarse como una mezcla con o sin dextrosa, electrolitos y/o emulsión lipídica. No es para infusión intravenosa directa. Las soluciones que contienen más del 5% de dextrosa o con una osmolaridad de 900 mOsm/L o más deben infundirse a través de un catéter central. La infusión de inyecciones de nutrientes hipertónicos en una vena periférica puede provocar irritación venosa, daño venoso y/o trombosis. La principal complicación del acceso periférico es la tromboflebitis venosa, que

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



se manifiesta como dolor, eritema, sensibilidad. Retire el catéter lo antes posible, si se desarrolla tromboflebitis.

- Desequilibrio electrolítico y sobrecarga de fluidos: Los pacientes con insuficiencia renal, como la azotemia prerrenal, la obstrucción renal y la nefropatía perdedora de proteínas pueden tener un mayor riesgo de desequilibrio de electrolitos y volumen de líquidos. Los pacientes con insuficiencia cardíaca y congestión pulmonar son susceptibles a la acumulación excesiva de líquido. La dosis puede requerir un ajuste con atención específica al contenido de líquidos, proteínas y electrolitos en estos pacientes.

Monitorear los parámetros de la función renal. Los pacientes que desarrollan signos de insuficiencia renal deben ser evaluados temprano por un médico con conocimientos en enfermedad renal para determinar la dosis adecuada y otras opciones de tratamiento.

PRECAUCIONES

- La monitorización debe adaptarse a la condición y estado clínico del paciente, y debe incluir determinaciones del balance hídrico y electrolítico, la osmolaridad sérica, el equilibrio ácido-base, la glucosa en sangre y la función hepática y renal.

- Pueden ocurrir complicaciones metabólicas si la ingesta de nutrientes no se adapta a los requerimientos del paciente, o la capacidad metabólica de cualquier componente dietético dado no se evalúa con precisión. Pueden surgir efectos metabólicos adversos por la administración de nutrientes inadecuados o excesivos, o de una composición inapropiada de una mezcla para las necesidades de un paciente en particular.

- Las soluciones de aminoácidos deben usarse con precaución en pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes o insuficiencia hepática.

En estos pacientes los parámetros de la función hepática deben ser vigilados estrechamente, y deben ser monitorizados para detectar posibles síntomas de hiperamonemia

- Los pacientes con nutrición parenteral pueden experimentar complicaciones hepáticas (incluyendo colestasis, esteatosis hepática, fibrosis y cirrosis, que pueden dar lugar a una insuficiencia hepática, así como colecistitis y colelitiasis) y deben ser monitorizados convenientemente. Se cree que la etiología de estos trastornos es multifactorial y que varía de unos pacientes a otros. Los pacientes que presentan parámetros anormales del laboratorio, u otros signos de trastornos hepatobiliares deben ser evaluados por médicos con conocimientos en trastornos hepáticos para identificar las posibles causas y factores contribuyentes, y las posibles intervenciones terapéuticas y profilácticas.

- Los pacientes que reciben soluciones de aminoácidos pueden presentar un aumento de los niveles de amoníaco en sangre e hiperamonemia. En algunos casos, esto puede deberse a la presencia de un trastorno congénito en el metabolismo de los aminoácidos o a una insuficiencia hepática.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los niveles de amoníaco en sangre en recién nacidos y niños pequeños deben medirse frecuentemente para detectar hiperamonemia, lo que puede indicar la presencia de una anomalía congénita del metabolismo de los aminoácidos.

Dependiendo de la magnitud y la etiología, la hiperamonemia puede requerir una intervención inmediata. En caso de que se desarrollen síntomas de hiperamonemia, la administración debe interrumpirse y el estado clínico del paciente reevaluado.

- Se ha reportado azotemia con la administración parenteral de soluciones que contienen aminoácidos, y puede ocurrir en particular en pacientes con insuficiencia renal.
- Usar con precaución en pacientes con edema pulmonar o insuficiencia cardíaca. El estado de los líquidos debe ser monitorizado de cerca.
- Usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal. El estado de líquidos y electrolitos debe ser monitorizado de cerca en estos pacientes.
- Se deben corregir los trastornos severos del equilibrio de agua y electrolitos, los estados severos de sobrecarga de fluidos y los trastornos metabólicos graves, antes de comenzar la infusión.
- El producto no debe administrarse simultáneamente con sangre o componentes de la sangre, a través del mismo equipo de infusión.
- La exposición a la luz de soluciones para nutrición parenteral intravenosa, después de la mezcla con oligoelementos y/o vitaminas, puede dar lugar a reacciones adversas en el estado clínico de los neonatos, debido a la formación de peróxidos y otros productos de degradación. Cuando se administra en neonatos y niños menores de 2 años, el producto debe ser protegido de la luz, desde la preparación hasta que se finalice la administración

Uso en pediatría

Baxter no ha realizado estudios en población pediátrica.

Ver más arriba las recomendaciones de monitorización de la hiperamonemia en pacientes pediátricos.

• Uso en geriatría

En general, se debe tener precaución en las dosis para pacientes ancianos, debido a una mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, la presencia de enfermedades concomitantes y la terapia con varios medicamentos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido mediante Auto No. 2020010298 del 27 de Agosto de 2020, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de advertencias y precauciones**
- **Información del prescriptor, versión: ccsi42520200102**

Nueva dosificación:

Dosis

Las más recomendadas son las dosis que logran el equilibrio de nitrógeno o un balance positivo. La primera dosis debe ser aproximadamente la mitad de la dosis mínima a la que se programa llegar y debe ser aumentada gradualmente para minimizar la glucosuria; el retiro también debe realizarse gradualmente para evitar la hipoglicemia reactiva.

La coadministración de la emulsión grasa debe analizarse cuando se requiere una nutrición parenteral prolongada (más de 5 días) para evitar una deficiencia de ácidos grasos esenciales (DAGE).

Uso pediátrico

El uso de Travasol Plus 15% libre de bisulfito en pacientes pediátricos, se rige por las mismas consideraciones que afectan el uso de cualquier solución de aminoácidos en pediatría. La cantidad administrada se dosifica en base a gramos de aminoácidos/kg de peso corporal/día. De dos a tres g/kg de peso corporal para niños con calorías adecuadas generalmente son suficientes para satisfacer las necesidades de proteínas y promover un balance positivo de nitrógeno. Las soluciones administradas por la vena periférica no deben exceder el doble de la osmolaridad sérica normal (718 mOsmol / L).

Infusión de vena Central

En pacientes adultos asintomáticos sin pérdida inusual de nitrógeno se requiere una mínima dosis diaria de 0.1 g de nitrógeno (4.2 ml) de Travasol Plus 15% libre de bisulfito más 4.4 g (15 calorías) de dextrosa/emulsión por kilogramo por peso corporal por día para lograr el equilibrio de nitrógeno y estabilidad en el peso. Para los pacientes que han tenido cirugía, trauma o sepsis y en aquellos con pérdida inusual de nitrógeno la dosis diaria para su mantenimiento puede ser hasta de 0.3 a 0.4 g de nitrógeno (13 a 17 mL de Travasol Plus 15% libre de bisulfito por kilogramo de peso corporal al día), con aumentos proporcionados en calorías no proteicas. El mejor indicador de la dosis correcta es una evaluación periódica del equilibrio de nitrógeno del paciente. Es aconsejable el uso de bomba de infusión para realizar una infusión constante durante la infusión central venosa.

Infusión de vena Periférica

En los pacientes para quienes no se recomienda una cateterización central venosa, los compuestos de Travasol Plus 15% libre de bisulfito pueden ser administrados por vena periférica. La dilución de 250 ml de Travasol Plus 15% libre de bisulfito en 750 ml de dextrosa al 10% reducirá la osmolaridad a un nivel (718 mOsmol/L) que es muy

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



favorable para mantener la integridad de las paredes de las venas. Si se infunde simultáneamente la emulsión gras brindará también un efecto de dilución sobre la osmolaridad.

En pacientes pediátricos, la solución final no debe exceder el doble de la osmolaridad sérica normal (718 mOsm/L).

Administración

Cuando se administra en neonatos y niños menores de 2 años, tanto la bolsa como los sistemas de administración deben protegerse de la luz, desde la preparación hasta que se finalice la administración.

Cualquier porción no utilizada del producto debe descartarse y no se debe utilizar para una administración posterior.

De manera individual, pueden añadirse vitaminas, oligoelementos y otros componentes (incluido, glucosa lípidos) al régimen de nutrición parenteral para cubrir las necesidades nutricionales y prevenir deficiencias y el desarrollo de complicaciones.

En el caso de administración periférica, debe tenerse en cuenta la osmolaridad de la solución.

La velocidad de infusión de la solución debe aumentarse gradualmente durante la primera hora, y debe ajustarse teniendo en cuenta la dosis que se va a administrar, el volumen diario indicado y la duración de la infusión.

La solución debe ser inspeccionada visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración.

Se recomienda el uso de un filtro final durante la administración de soluciones de nutrición parenteral. Se deben utilizar filtros de 0.22 micras para la administración parenteral de soluciones sin lípidos. Si se requiere administrar lípidos entonces se debe utilizar un filtro de 1.2 micras.

Nuevas advertencias y precauciones:

ADVERTENCIAS

- Se han reportado reacciones de hipersensibilidad y reacciones anafilácticas/anafilactoides al administrar soluciones de aminoácidos como parte de una nutrición parenteral. Si se observa algún signo o síntoma de reacción de hipersensibilidad o anafiláctica, la infusión debe detenerse inmediatamente.
- Se han notificado precipitados vasculares pulmonares que causan embolia vascular pulmonar e insuficiencia pulmonar en pacientes que reciben nutrición parenteral. En algunos casos, se han producido resultados fatales.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La adición excesiva de calcio y fosfato aumenta el riesgo de la formación de precipitados de fosfato de calcio. Se han informado precipitados incluso en ausencia de sal de fosfato en la solución. También se ha informado sobre precipitación, distal al filtro en línea y sospecha de formación de precipitados in-vivo.

Si se presentan signos de insuficiencia pulmonar, debe detenerse la infusión y debe iniciarse la evaluación médica.

Además de la inspección de la solución, el equipo de infusión y el catéter también deben revisarse periódicamente para detectar precipitados.

- Pueden ocurrir infección y sepsis como resultado del uso de catéteres intravenosos para administrar formulaciones parenterales, mantenimiento deficiente de los catéteres o soluciones contaminadas. La inmunosupresión y otros factores como la Hiperglucemia, la malnutrición y/o su estado de enfermedad subyacente pueden predisponer a los pacientes a complicaciones infecciosas.

La monitorización cuidadosa sintomática y de laboratorio para detectar fiebre/escalofríos, leucocitosis, complicaciones técnicas con el dispositivo de acceso e Hiperglucemia, puede ayudar a reconocer infecciones tempranas.

La aparición de complicaciones sépticas se puede disminuir con un énfasis mayor en la técnica aséptica en la colocación y el mantenimiento del catéter, así como en la técnica aséptica en la preparación de la fórmula nutricional.

- Volver a alimentar a los pacientes gravemente desnutridos puede provocar el síndrome de realimentación que se caracteriza por el desplazamiento intracelular de potasio, fósforo y magnesio a medida que el paciente se vuelve anabólico. También pueden desarrollarse deficiencia de tiamina y la retención de líquidos. La vigilancia cuidadosa y el aumento gradual de la ingesta de nutrientes evitando la sobrealimentación pueden prevenir estas complicaciones.

- La infusión de soluciones hipertónicas en venas periféricas puede causar irritación de la vena

- No conecte las bolsas en serie para evitar una embolia gaseosa debido al aire residual contenido en el envase primario.

- Hiperglucemia o estado hiperglucémico hiperosmolar: La administración de soluciones que contienen dextrosa en pacientes con diabetes mellitus, la tolerancia alterada a la glucosa puede empeorar la hiperglucemia. La administración de dextrosa a una tasa que excede la tasa de utilización del paciente puede conducir a hiperglucemia, coma y muerte. Los pacientes con confusión subyacente e insuficiencia renal que reciben infusiones de dextrosa pueden tener un mayor riesgo de desarrollar un estado hiperglucémico hiperosmolar. Controle los niveles de glucosa en sangre y trate la hiperglucemia para mantener niveles óptimos mientras administra soluciones que contienen dextrosa. La insulina puede administrarse o ajustarse para mantener niveles óptimos de glucosa en sangre durante la administración de soluciones que contienen dextrosa.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- **Daño venoso y trombosis:** Debe diluirse y usarse como una mezcla con o sin dextrosa, electrolitos y/o emulsión lipídica. No es para infusión intravenosa directa. Las soluciones que contienen más del 5% de dextrosa o con una osmolaridad de 900 mOsm/L o más deben infundirse a través de un catéter central. La infusión de inyecciones de nutrientes hipertónicos en una vena periférica puede provocar irritación venosa, daño venoso y/o trombosis. La principal complicación del acceso periférico es la tromboflebitis venosa, que se manifiesta como dolor, eritema, sensibilidad. Retire el catéter lo antes posible, si se desarrolla tromboflebitis.

- **Desequilibrio electrolítico y sobrecarga de fluidos:** Los pacientes con insuficiencia renal, como la azotemia prerrenal, la obstrucción renal y la nefropatía perdedora de proteínas pueden tener un mayor riesgo de desequilibrio de electrolitos y volumen de líquidos. Los pacientes con insuficiencia cardíaca y congestión pulmonar son susceptibles a la acumulación excesiva de líquido. La dosis puede requerir un ajuste con atención específica al contenido de líquidos, proteínas y electrolitos en estos pacientes.

Monitorear los parámetros de la función renal. Los pacientes que desarrollan signos de insuficiencia renal deben ser evaluados temprano por un médico con conocimientos en enfermedad renal para determinar la dosis adecuada y otras opciones de tratamiento.

PRECAUCIONES

- La monitorización debe adaptarse a la condición y estado clínico del paciente, y debe incluir determinaciones del balance hídrico y electrolítico, la osmolaridad sérica, el equilibrio ácido-base, la glucosa en sangre y la función hepática y renal.

- Pueden ocurrir complicaciones metabólicas si la ingesta de nutrientes no se adapta a los requerimientos del paciente, o la capacidad metabólica de cualquier componente dietético dado no se evalúa con precisión. Pueden surgir efectos metabólicos adversos por la administración de nutrientes inadecuados o excesivos, o de una composición inapropiada de una mezcla para las necesidades de un paciente en particular.

- Las soluciones de aminoácidos deben usarse con precaución en pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes o insuficiencia hepática.

En estos pacientes los parámetros de la función hepática deben ser vigilados estrechamente, y deben ser monitorizados para detectar posibles síntomas de hiperamonemia

- Los pacientes con nutrición parenteral pueden experimentar complicaciones hepáticas (incluyendo colestasis, esteatosis hepática, fibrosis y cirrosis, que pueden dar lugar a una insuficiencia hepática, así como colecistitis y colelitiasis) y deben ser monitorizados convenientemente. Se cree que la etiología de estos trastornos es

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



multifactorial y que varía de unos pacientes a otros. Los pacientes que presentan parámetros anormales del laboratorio, u otros signos de trastornos hepatobiliares deben ser evaluados por médicos con conocimientos en trastornos hepáticos para identificar las posibles causas y factores contribuyentes, y las posibles intervenciones terapéuticas y profilácticas.

- Los pacientes que reciben soluciones de aminoácidos pueden presentar un aumento de los niveles de amoníaco en sangre e hiperamonemia. En algunos casos, esto puede deberse a la presencia de un trastorno congénito en el metabolismo de los aminoácidos o a una insuficiencia hepática.

Los niveles de amoníaco en sangre en recién nacidos y niños pequeños deben medirse frecuentemente para detectar hiperamonemia, lo que puede indicar la presencia de una anomalía congénita del metabolismo de los aminoácidos.

Dependiendo de la magnitud y la etiología, la hiperamonemia puede requerir una intervención inmediata. En caso de que se desarrollen síntomas de hiperamonemia, la administración debe interrumpirse y el estado clínico del paciente reevaluado.

- Se ha reportado azotemia con la administración parenteral de soluciones que contienen aminoácidos, y puede ocurrir en particular en pacientes con insuficiencia renal.

- Usar con precaución en pacientes con edema pulmonar o insuficiencia cardíaca. El estado de los líquidos debe ser monitorizado de cerca.

- Usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal. El estado de líquidos y electrolitos debe ser monitorizado de cerca en estos pacientes.

- Se deben corregir los trastornos severos del equilibrio de agua y electrolitos, los estados severos de sobrecarga de fluidos y los trastornos metabólicos graves, antes de comenzar la infusión.

- El producto no debe administrarse simultáneamente con sangre o componentes de la sangre, a través del mismo equipo de infusión.

- La exposición a la luz de soluciones para nutrición parenteral intravenosa, después de la mezcla con oligoelementos y/o vitaminas, puede dar lugar a reacciones adversas en el estado clínico de los neonatos, debido a la formación de peróxidos y otros productos de degradación. Cuando se administra en neonatos y niños menores de 2 años, el producto debe ser protegido de la luz, desde la preparación hasta que se finalice la administración

Uso en pediatría

Baxter no ha realizado estudios en población pediátrica.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Ver más arriba las recomendaciones de monitorización de la hiperamonemia en pacientes pediátricos.

• **Uso en geriatría**

En general, se debe tener precaución en las dosis para pacientes ancianos, debido a una mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, la presencia de enfermedades concomitantes y la terapia con varios medicamentos.

3.1.9.3 NUTRIFLEX® OMEGA SPECIAL

Expediente : 20030605
Radicado : 20211031004
Fecha : 22/02/2021
Interesado : B BRAUN MEDICAL SA

Composición:

Cada 1000 ml de solución inyectable contiene: Isoleucina 3,28400 g; Leucina 4,38400 g; Lisina Clorhidrato 3,98 g equivalente a lisina 3,184g; Metionina 2,73600 g; Fenilalanina 4,91600 g; Treonina 2,54000 g; Triptófano 0,800000 g; Valina 3,60400 g; Arginina 3,78000 g; Histidina Clorhidrato Monohidrato 2,368 g equivalente a histidina 1,75g; Alanina 6,7920 g; Glicina 2,31200 g; Ácido aspártico 2,10 g; Ácido glutámico 4,9080 g; Prolina 4,760 g; Serina 4,20 g; Hidróxido de sodio 1,1710 g; Cloruro de sodio 0,3780 g; Acetato de sodio trihidrato 0,250 g; Acetato de potasio 3,6890 g; Acetato de magnesio tetrahidrato 0,910 g; Cloruro de calcio dihidrato 0,6230 g; Glucosa monohidrato 158,4g correspondiente a glucosa anhidra 144g; Dihidrógeno fosfato de sodio dihidratado 2,4960 g; Acetato de zinc dihidratado 7,02400 mg; triglicéridos de cadena media 20,0 g; aceite de soya refinado 16,0 g; ácidos grasos omega 3 4,0 g.

Indicaciones

Suministro de energía y de ácidos grasos esenciales incluidos los ácidos grasos omega 3 y omega 6, aminoácidos, electrolitos y líquidos en la nutrición parenteral de pacientes en estados de catabolismo entre moderado y severo cuando la nutrición oral o enteral es imposible, insuficiente o está contraindicada.

Contraindicaciones

Este producto no se debe administrar en presencia de las siguientes condiciones:

Hipersensibilidad confirmada a la proteína del huevo, del pescado o de la soya, al aceite de maní o cualquiera de los excipientes alteraciones del metabolismo de los aminoácidos alteraciones del metabolismo de los lípidos hiperpotasemia, hipernatremia metabolismo inestable (esto es, síndrome de post-agresión severo, situación metabólica diabética no estabilizada, coma de origen desconocido) hiperglicemia que no responda a dosis de insulina de hasta 6 unidades de insulina/hora acidosis colestasis intrahepática insuficiencia hepática severa insuficiencia renal severa sin acceso a hemofiltración o diálisis insuficiencia cardíaca manifiesta diátesis hemorrágica agravada fases agudas de infarto y ataque cardíacos eventos tromboembólicos agudos, embolia de lípidos teniendo en cuenta su

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



composición nutriflex® omega especial no se debe utilizar en neonatos, bebés y niños menores de 2 años de edad. las contraindicaciones generales de la nutrición parenteral son: estado circulatorio inestable con riesgo vital (estados de colapso y de shock) suministro inadecuado de oxígeno celular estados de hipertensión alteraciones del balance de electrolitos y líquidos edema pulmonar agudo insuficiencia cardiaca descompensada.

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 y grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 0741-07815.0MM1320E20 allegado mediante radicado 20211031004

Nueva dosificación:

Posología

La dosis debe adaptarse a las necesidades individuales del paciente.

Se recomienda administrar Nutriflex Omega special de forma continuada. Un aumento gradual en la velocidad de infusión durante los primeros 30 minutos hasta la tasa de infusión deseada evita posibles complicaciones.

Adultos

La dosis máxima diaria asciende a 35 ml por kg de peso corporal, correspondiente a: 2,0 g de aminoácidos por kg de peso corporal por día 5,04 g de glucosa por kg de peso corporal por día 1,4 g de lípidos por kg de peso corporal por día.

La velocidad máxima de perfusión es 1,7 ml/kg de peso corporal por hora, que corresponde a:

0,1 g de aminoácidos/kg de peso corporal por hora

0,24 g de glucosa/kg de peso corporal por hora

0,07 g de lípidos/kg de peso corporal por hora.

Para un paciente de 70 kg implica una velocidad máxima de perfusión de 119 ml por hora. De esta forma, la cantidad de sustrato administrada es 6,8 g de aminoácidos, 17,1 g de glucosa y 4,8 g de lípidos por hora.

Población pediátrica

Nutriflex Omega special está contraindicado en recién nacidos, bebés y niños pequeños <2 años de edad.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños > 2 años y adolescentes.

Pacientes con insuficiencia renal/hepática

Las dosis deben ser ajustadas de manera individual en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento para las indicaciones enunciadas no es limitada.

Durante la administración a largo plazo de Nutriflex Omega special es necesario proporcionar el reemplazo apropiado de vitaminas y oligoelementos.

Duración de la infusión de una sola bolsa

La duración recomendada de la infusión para una bolsa de nutrición parenteral es máximo 24 horas.

Método de administración

Uso intravenoso. Solamente para infusión venosa central.

Nuevas contraindicaciones

Este producto no debe administrarse en presencia de las siguientes condiciones:

- Hipersensibilidad conocida al huevo, del pescado o de la soya, al aceite de maní o a cualquiera de los excipientes
- Alteraciones del metabolismo de los aminoácidos
- Alteraciones del metabolismo de los lípidos
- Hiperpotasemia, hipernatremia
- Metabolismo inestable (por ejemplo, síndrome post agresión grave, situación metabólica diabética no estabilizada, coma de origen desconocido)
- Hiperglucemia que no responde a dosis de insulina de hasta 6 unidades de insulina/hora
- Acidosis
- Colestasis intrahepática
- Insuficiencia hepática severa
- Insuficiencia renal severa sin acceso a hemofiltración o diálisis

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Insuficiencia cardíaca manifiesta
- Diátesis hemorrágica agravante
- Fases agudas de infarto de miocardio y ataques cardíacos
- Eventos tromboembólicos agudos, embolia de lípidos

Teniendo en cuenta su composición, Nutriflex Omega special no se debe utilizar en neonatos, bebés y niños menores de 2 años de edad.

Las contraindicaciones generales de la nutrición parenteral son:

- Estado circulatorio inestable con amenaza vital (estados de colapso y de shock)
- Suministro inadecuado de oxígeno celular - Estados de hipertensión
- Alteración del balance de electrolitos y líquidos
- Edema pulmonar agudo
- Insuficiencia cardíaca descompensada

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe tener precaución en casos de aumento de la osmolaridad sérica.

Las alteraciones del equilibrio de líquidos, electrolitos y ácido-base deben ser corregidas antes del inicio de la infusión.

La infusión demasiado rápida puede llevar a la sobrecarga de líquidos con concentraciones patológicas de electrolitos en suero, hiperhidratación y edema pulmonar.

Cualquier signo o síntoma de reacción anafiláctica (como fiebre, escalofríos, erupción cutánea o disnea) debe llevar a la interrupción inmediata de la infusión.

La concentración de triglicéridos en suero debe ser monitorizada cuando se realice la infusión de Nutriflex Omega special.

Dependiendo de la condición metabólica del paciente, ocasionalmente puede ocurrir hipertrigliceridemia o aumentos de la concentración de glucosa en sangre. Si la concentración de triglicéridos en plasma se eleva a más de 4.6 mmol/l durante la administración de lípidos, se recomienda reducir la tasa de infusión.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La infusión debe interrumpirse si la concentración de triglicéridos en plasma excede los 11.4 mmol/l (1000 mg/dl), ya que estos niveles se han asociado con pancreatitis aguda.

Pacientes con trastornos en el metabolismo de lípidos

Nutriflex Omega special debe ser administrado con precaución a pacientes con trastornos del metabolismo de los lípidos, por ejemplo, insuficiencia renal, diabetes mellitus, pancreatitis, insuficiencia hepática, hipotiroidismo (con hipertrigliceridemia), enfermedad pulmonar y sepsis. Si se administra Nutriflex Omega special a pacientes con estas condiciones, es necesaria un monitoreo más frecuente para asegurar la eliminación de triglicéridos y niveles de triglicéridos estable por debajo de 11.4 mmol/l (1000 mg/dl).

En las hiperlipidemias combinadas y en el síndrome metabólico, los niveles de triglicéridos reaccionan a la glucosa, los lípidos y la sobrenutrición. Ajuste la dosis en consecuencia. Evaluar y controlar otras fuentes de lípidos y glucosa, y medicamentos que interfieren con su metabolismo. La presencia de hipertrigliceridemia 12 horas después de la administración de lípidos también indica una alteración del metabolismo de los lípidos.

Al igual que con todas las soluciones que contienen carbohidratos, la administración de Nutriflex Omega special puede producir hiperglucemia. La concentración de la glucosa de la sangre debe ser vigilada. Si existe hiperglucemia la velocidad de infusión debe ser reducida o se debe administrar insulina. Si el paciente administrada de manera adicional tiene que ser tenida en cuenta.

Una la interrupción de la administración también puede ser indicada si la concentración de glucosa en sangre se eleva por encima de los 14 mmol/l (250 mg/dl) durante la administración del producto.

La realimentación o reposición de pacientes desnutridos o agotados puede causar hipopotasemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia. La vigilancia estrecha de los electrolitos séricos es obligatoria. Es necesaria la suplementación adecuada de electrolitos de acuerdo con las desviaciones de los valores normales.

Es necesario controlar las concentraciones de electrolitos séricos, el balance hídrico, el equilibrio ácido-base, el recuento de células sanguíneas, el estado de coagulación, la función hepática y la función renal.

La sustitución de electrolitos, vitaminas y oligoelementos puede ser requerida, según sea necesario. Como Nutriflex Omega special contiene zinc, magnesio, calcio y fosfato, se debe tener cuidado cuando se administra conjuntamente con soluciones que contienen estas sustancias.

Nutriflex Omega special es una preparación de composición compleja, por lo que no es recomendable adicionar otras soluciones (si la compatibilidad no ha sido probada, ver sección 6.2).

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nutriflex Omega special no debe ser administrado simultáneamente con sangre en el mismo equipo de infusión debido al riesgo de pseudoaglutinación.

Al igual que con todas las soluciones intravenosas, especialmente para nutriciones parenterales, son necesarias estrictas medidas de asepsia para la infusión de Nutriflex Omega special.

Población pediátrica

No hay experiencia clínica del uso de Nutriflex Omega special en niños y adolescentes.

Pacientes adultos mayores

Básicamente se aplica la misma dosis que para adultos, pero se debe tener precaución en pacientes que padecen enfermedades adicionales como insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal que con frecuencia pueden estar asociadas con la edad avanzada.

Pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca o renal

Al igual que todas las soluciones de gran volumen, Nutriflex Omega special debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia cardíaca o renal.

Existe una experiencia limitada de su uso en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal.

Interferencia con pruebas de laboratorio

El contenido de grasa puede interferir con ciertas medidas de laboratorio (por ejemplo, bilirrubina, lactato deshidrogenasa, saturación de oxígeno) si se toma una muestra de sangre antes de que la grasa se haya eliminado adecuadamente del torrente sanguíneo.

Nuevas reacciones adversas

Bajo condiciones de uso correcto, en términos de monitoreo de dosificación, observación de restricciones de seguridad e instrucciones, aún pueden ocurrir efectos indeseables. La siguiente lista incluye una serie de reacciones sistémicas que pueden estar asociadas con el uso de Nutriflex Omega special.

Efectos no deseados están listados de acuerdo con su frecuencia, como se muestra a continuación:

Muy frecuentes	($\geq 1/10$) Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Poco frecuentes	($\geq 1/1000$ a $1/100$) Raras ($\geq 1/10000$ a $1/1000$)
Muy raras	($\geq 1/10000$)
No conocidas	(La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: Hipercoagulabilidad
No conocidas: Leucopenia, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacciones alérgicas (por ejemplo, reacciones anafilácticas, erupciones dérmicas, laríngeas, y edema oral o facial)

Trastornos metabólicos y nutricionales

Muy raras Hiperlipidemia, hiperglucemia, acidosis metabólica, cetoacidosis
La frecuencia de estos efectos adversos es dosis- dependiente y puede ser mayor bajo condiciones de sobredosis absoluta o relativa de lípidos.

Trastornos del sistema nervioso

Raras: Dolor de cabeza, somnolencia

Trastornos vasculares

Raras: Hipertensión o hipotensión, rubefacción

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras ($\geq 1/10.000$ y $<1/1.000$): Disnea, cianosis

Trastornos gastrointestinales

Poco comunes: Náuseas, vómitos

Trastornos del metabolismo y nutrición

Poco comunes: Pérdida del apetito

Trastornos hepatobiliares

No conocidos: Colestasis

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Raras : Eritema, sudoración

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Raras: Dolor de espalda, huesos, pecho y región lumbar

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Raras: Temperatura corporal elevada, sensación de frío, escalofríos.
Muy raras: Síndrome de sobrecarga grasa (ver detalles más abajo).

Si aparecen reacciones adversas, se debe interrumpir la perfusión.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Si se producen reacciones adversas, se debe detener la perfusión. Si el nivel de triglicéridos se eleva por encima de 11.4 mmol/l (1000 mg/dl) durante la perfusión, se debe detener la perfusión. Con niveles superiores a 4,6 mmol/l (400 mg/dl), la perfusión se puede continuar a una dosis reducida.

Si se reinicia la infusión, se debe controlar cuidadosamente al paciente, especialmente al comienzo, y se deben determinar los triglicéridos séricos a intervalos cortos.

Información sobre efectos indeseables particulares

Las náuseas, los vómitos y la falta de apetito son síntomas a menudo relacionados con afecciones para las cuales está indicada la nutrición parenteral, y pueden estar asociadas con la nutrición parenteral al mismo tiempo.

Síndrome de sobrecarga de grasa

La capacidad deteriorada para eliminar los triglicéridos puede conducir al “síndrome de sobrecarga de grasa” que puede ser causado por sobredosis. Se deben observar posibles signos de sobrecarga metabólica. La causa puede ser genética (metabolismo individualmente diferente) o el metabolismo de las grasas puede verse afectado por enfermedades en curso o anteriores. Este síndrome también puede aparecer durante la hipertrigliceridemia severa, incluso a la velocidad de infusión recomendada, y en asociación con un cambio repentino en el estado clínico del paciente, como infección o insuficiencia renal. El síndrome de sobrecarga de grasa se caracteriza por hiperlipidemia, fiebre, infiltración de grasa, hepatomegalia con o sin ictericia, esplenomegalia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, trastorno de la coagulación, hemólisis y reticulocitosis, pruebas de función hepática anormales y coma. Los síntomas suelen ser reversibles si se interrumpe la infusión de la emulsión grasa. En caso de que se presenten signos de un síndrome de grasa, la infusión de Nutriflex Omega special debe suspenderse de inmediato.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas.

Nuevas interacciones

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Algunos medicamentos como la insulina, pueden interferir con el sistema de la lipasa en el organismo. Este tipo de interacción solamente parece ser de importancia clínica limitada.

La heparina administrada en dosis clínicas, produce una liberación transitoria de la lipoproteína lipasa a la circulación. Esto puede resultar inicialmente en un aumento de la lipólisis plasmática, seguida de una disminución transitoria en la depuración de triglicéridos.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El aceite de soya tiene un contenido natural de vitamina K1. Esto puede interferir con el efecto terapéutico de los derivados cumarínicos, que deben ser estrechamente monitoreados en pacientes tratados con estos fármacos.

Las soluciones que contienen potasio como Nutriflex Omega special deben utilizarse con precaución en pacientes que reciban medicamentos que aumentan la concentración sérica de potasio, como los diuréticos ahorradores de potasio (triamtereno, amilorida, espironolactona), inhibidores de la ECA (por ejemplo, captopril, enalapril), antagonistas de los receptores de angiotensina II (por ejemplo losartan, valsartan), ciclosporina y tacrolimus.

Corticoesteroides y ACTH están asociadas con sodio y retención de fluidos.

Nutriflex Omega special no debe ser administrado simultáneamente con sangre en el mismo equipo de infusión debido al riesgo de pseudoaglutinación

Embarazo y lactancia

Embarazo

No hay ninguna experiencia de la utilización de Nutriflex Omega special en mujeres embarazadas. Estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). La nutrición parenteral puede resultar necesaria durante el embarazo. Nutriflex Omega special solo debe administrarse a mujeres embarazadas después de una cuidadosa consideración.

Lactancia

Componentes/metabolitos de Nutriflex Omega special son excretados en leche humana. Pero a dosis terapéuticas no se anticipan efectos en los recién nacidos/lactantes amamantados. Sin embargo, la lactancia materna no se recomienda para madres con nutrición parenteral.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el uso de Nutriflex Omega special.

Efectos en la conducción y uso de máquinas

Nutriflex Omega especial tiene poca o ninguna influencia en la conducción y uso de máquinas.

Sobredosis

Síntomas de la sobredosis de líquidos y electrolitos

Hiperhidratación hipertónica, desequilibrio de electrolitos y edema pulmonar.

Síntomas de la sobredosis de aminoácidos

Pérdidas renales de aminoácidos con desequilibrios de aminoácidos consecutivos, náuseas, vómitos y escalofríos.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Síntomas de la sobredosis de glucosa

Hiperglicemia, glucosuria, deshidratación, hiperosmolalidad, coma hiperglucémico-hiperosmolar.

Síntomas de la sobredosis de lípidos

Tratamiento

El cese inmediato de la infusión se indica por sobredosis.

Otras medidas terapéuticas dependen de los síntomas particulares y su gravedad. Cuando se reanude la infusión después de que hayan disminuido los síntomas, se recomienda elevar la tasa de infusión gradualmente, con vigilancia a intervalos frecuentes.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico

Soluciones para nutrición parenteral, combinaciones Código ATC: B05BA10

Mecanismo de acción

El propósito de la nutrición parenteral es proporcionar todos los nutrientes y energía necesarios para el crecimiento y/o la regeneración de los tejidos, así como para el mantenimiento de todas las funciones del cuerpo.

Los aminoácidos son de particular importancia ya que algunos de ellos son componentes esenciales para la síntesis de proteínas. Es necesaria la administración simultánea de fuentes de energía (carbohidratos/lípidos) para reservar aminoácidos para la regeneración de tejidos y el anabolismo, evitando su utilización como fuente de energía.

La glucosa se metaboliza de forma ubicua en el organismo. Algunos tejidos y órganos, como el SNC, la médula ósea, los eritrocitos, el epitelio tubular, cubren sus requerimientos de energía exclusivamente a partir de glucosa. Además, la glucosa actúa como un bloque de construcción estructural para diversas sustancias celulares.

Debido a su alta densidad de energía, los lípidos son una forma eficiente de suministro de energía. Los triglicéridos de cadena larga proporcionan al organismo ácidos grasos esenciales para la síntesis de componentes celulares. Para estos fines, la emulsión grasa contiene triglicéridos de cadena media y cadena larga (derivados del aceite de soja y aceite de pescado).

La fracción de triglicéridos de cadena larga contiene triglicéridos omega-6 y omega-3 para el suministro de ácidos grasos poliinsaturados. Están destinados principalmente a la prevención y el tratamiento de la deficiencia de ácidos grasos esenciales, pero también

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



como fuente de energía. Nutriflex Omega special contiene ácidos grasos esenciales omega-6, principalmente en forma de ácido linoleico y ácidos grasos omega-3 en forma de ácido alfa-linoléico, ácido eicosapentenoico y ácido docosahexaenoico. La proporción de ácidos grasos omega-6/omega-3 en Nutriflex Omega special es aproximadamente 2.5:1.

Los triglicéridos de cadena media se hidrolizan más rápidamente, eliminados de la circulación y completamente oxidados que los triglicéridos de cadena larga. Son el sustrato energético de elección, particularmente cuando hay una alteración de la degradación y/o utilización de triglicéridos de cadena larga, por ejemplo cuando hay una deficiencia de la lipoproteína lipasa y/o deficiencia en cofactores de lipoproteína lipasa.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Nutriflex Omega special se administra mediante infusión intravenosa. Por lo tanto, todos los sustratos están disponibles para el metabolismo de inmediato.

Distribución

La dosis, la velocidad de infusión, la situación metabólica y los factores individuales del paciente (nivel de ayuno) son de importancia decisiva para las concentraciones máximas de triglicéridos alcanzadas. Cuando se usa de acuerdo con las instrucciones con la debida atención a las pautas de dosificación, las concentraciones de triglicéridos no superan, en general, 4,6 mmol/l (400 mg/dl). Los ácidos grasos de cadena media tienen una baja afinidad por la albúmina. En experimentos con animales que administran emulsiones de triglicéridos de cadena media pura, se ha demostrado que los ácidos grasos de cadena media pueden atravesar la barrera hematoencefálica si se sobredosifica. No se observaron efectos adversos con una emulsión que proporciona una mezcla de triglicéridos de cadena media y triglicéridos de cadena larga, ya que los triglicéridos de cadena larga tienen un efecto inhibitor sobre la hidrólisis de triglicéridos de cadena media. Por lo tanto, los efectos tóxicos en el cerebro pueden excluirse después de la administración de Nutriflex Omega special.

Los aminoácidos se incorporan en una variedad de proteínas en diferentes órganos del cuerpo. Además, cada aminoácido se mantiene como aminoácido libre en la sangre y dentro de las células.

Como la glucosa es soluble en agua, se distribuye con la sangre por todo el cuerpo. Al principio la solución de glucosa se distribuye en el espacio intravascular y luego se recoge en el espacio intracelular.

No hay datos disponibles sobre el transporte de los componentes a través de la barrera placentaria.

Biotransformación

Los aminoácidos que no entran en la síntesis de proteínas se metabolizan de la siguiente manera. El grupo amino se separa del esqueleto de carbono por transaminación. La cadena

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



de carbono se oxida directamente a CO₂ o se utiliza como sustrato para la gluconogénesis en el hígado. EL grupo amino también se metaboliza en el hígado a urea.

La glucosa se metaboliza a CO₂ y H₂O a través de las rutas metabólicas conocidas. Se utiliza algo de glucosa para la síntesis de lípidos.

Después de la infusión, los triglicéridos se hidrolizan a glicerol y ácidos grasos. Ambos se incorporan en vías fisiológicas para la producción de energía, síntesis de moléculas biológicas activas, gluconeogénesis y resíntesis de lípidos.

En detalle, los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 de cadena larga reemplazan al ácido araquidónico como sustrato eicosanoide en las membranas celulares y disminuyen la generación de eicosanoides inflamatorios y citosinas en el cuerpo. Esto puede ser benéfico en pacientes con riesgo de desarrollar un estado hiperinflamatorio y sepsis.

Eliminación

Sólo pequeñas cantidades de aminoácidos se excretan sin cambios en la orina.

El exceso de glucosa se excreta en la orina solo si se alcanza el umbral renal de glucosa.

Tanto los triglicéridos del aceite de soya como los triglicéridos de cadena media se metabolizan por completo en CO₂ y H₂O. Pequeñas cantidades de lípidos se pierden solo durante el desprendimiento de la piel y otras membranas epiteliales. La excreción renal prácticamente no ocurre.

Datos preclínicos de seguridad

No se han realizado estudios no clínicos con Nutriflex Omega special.

No se esperan efectos tóxicos de las mezclas de nutrientes administradas como terapia de sustitución a la dosis recomendada.

Toxicidad reproductiva

Los fitoestrógenos como el β -sitosterol se pueden encontrar en varios aceites vegetales, especialmente en el aceite de soya. Se observó deterioro de la fertilidad en ratas y conejos después de la administración subcutánea e intravaginal de β -sitosterol puro, se registró una disminución del peso testicular y una reducción de la concentración de espermatozoides en ratas macho y una tasa de preñez reducida en conejos hembra.

Sin embargo, de acuerdo con el estado actual del conocimiento, los efectos observados en animales no parecen tener relevancia para el uso clínico.

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

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nueva dosificación:

Posología

La dosis debe adaptarse a las necesidades individuales del paciente.

Se recomienda administrar Nutriflex Omega special de forma continuada. Un aumento gradual en la velocidad de infusión durante los primeros 30 minutos hasta la tasa de infusión deseada evita posibles complicaciones.

Adultos

La dosis máxima diaria asciende a 35 ml por kg de peso corporal, correspondiente a: 2,0 g de aminoácidos por kg de peso corporal por día 5,04 g de glucosa por kg de peso corporal por día 1,4 g de lípidos por kg de peso corporal por día.

La velocidad máxima de perfusión es 1,7 ml/kg de peso corporal por hora, que corresponde a:

0,1 g de aminoácidos/kg de peso corporal por hora

0,24 g de glucosa/kg de peso corporal por hora

0,07 g de lípidos/kg de peso corporal por hora.

Para un paciente de 70 kg implica una velocidad máxima de perfusión de 119 ml por hora. De esta forma, la cantidad de sustrato administrada es 6,8 g de aminoácidos, 17,1 g de glucosa y 4,8 g de lípidos por hora.

Población pediátrica

Nutriflex Omega special está contraindicado en recién nacidos, bebés y niños pequeños <2 años de edad. No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños > 2 años y adolescentes.

Pacientes con insuficiencia renal/hepática

Las dosis deben ser ajustadas de manera individual en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento para las indicaciones enunciadas no es limitada.

Durante la administración a largo plazo de Nutriflex Omega special es necesario proporcionar el reemplazo apropiado de vitaminas y oligoelementos.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Duración de la infusión de una sola bolsa

La duración recomendada de la infusión para una bolsa de nutrición parenteral es máximo 24 horas.

Método de administración

Uso intravenoso. Solamente para infusión venosa central.

Nuevas contraindicaciones:

Este producto no debe administrarse en presencia de las siguientes condiciones:

- Hipersensibilidad conocida al huevo, del pescado o de la soya, al aceite de maní o a cualquiera de los excipientes
- Alteraciones del metabolismo de los aminoácidos
- Alteraciones del metabolismo de los lípidos
- Hiperpotasemia, hipernatremia
- Metabolismo inestable (por ejemplo, síndrome post agresión grave, situación metabólica diabética no estabilizada, coma de origen desconocido)
- Hiperglucemia que no responde a dosis de insulina de hasta 6 unidades de insulina/hora
- Acidosis
- Colestasis intrahepática
- Insuficiencia hepática severa
- Insuficiencia renal severa sin acceso a hemofiltración o diálisis
- Insuficiencia cardíaca manifiesta
- Diátesis hemorrágica agravante
- Fases agudas de infarto de miocardio y ataques cardíacos
- Eventos tromboembólicos agudos, embolia de lípidos

Teniendo en cuenta su composición, Nutriflex Omega special no se debe utilizar en neonatos, bebés y niños menores de 2 años de edad.

Las contraindicaciones generales de la nutrición parenteral son:

- Estado circulatorio inestable con amenaza vital (estados de colapso y de shock)
- Suministro inadecuado de oxígeno celular - Estados de hipertensión
- Alteración del balance de electrolitos y líquidos
- Edema pulmonar agudo
- Insuficiencia cardíaca descompensada

Nuevas advertencias y precauciones:

Se debe tener precaución en casos de aumento de la osmolaridad sérica.

Las alteraciones del equilibrio de líquidos, electrolitos y ácido-base deben ser corregidas antes del inicio de la infusión.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La infusión demasiado rápida puede llevar a la sobrecarga de líquidos con concentraciones patológicas de electrolitos en suero, hiperhidratación y edema pulmonar.

Cualquier signo o síntoma de reacción anafiláctica (como fiebre, escalofríos, erupción cutánea o disnea) debe llevar a la interrupción inmediata de la infusión.

La concentración de triglicéridos en suero debe ser monitorizada cuando se realice la infusión de Nutriflex Omega special.

Dependiendo de la condición metabólica del paciente, ocasionalmente puede ocurrir hipertrigliceridemia o aumentos de la concentración de glucosa en sangre. Si la concentración de triglicéridos en plasma se eleva a más de 4.6 mmol/l durante la administración de lípidos, se recomienda reducir la tasa de infusión.

La infusión debe interrumpirse si la concentración de triglicéridos en plasma excede los 11.4 mmol/l (1000 mg/dl), ya que estos niveles se han asociado con pancreatitis aguda.

Pacientes con trastornos en el metabolismo de lípidos

Nutriflex Omega special debe ser administrado con precaución a pacientes con trastornos del metabolismo de los lípidos, por ejemplo, insuficiencia renal, diabetes mellitus, pancreatitis, insuficiencia hepática, hipotiroidismo (con hipertrigliceridemia), enfermedad pulmonar y sepsis. Si se administra Nutriflex Omega special a pacientes con estas condiciones, es necesaria un monitoreo más frecuente para asegurar la eliminación de triglicéridos y niveles de triglicéridos estable por debajo de 11.4 mmol/l (1000 mg/dl).

En las hiperlipidemias combinadas y en el síndrome metabólico, los niveles de triglicéridos reaccionan a la glucosa, los lípidos y la sobrenutrición. Ajuste la dosis en consecuencia. Evaluar y controlar otras fuentes de lípidos y glucosa, y medicamentos que interfieren con su metabolismo. La presencia de hipertrigliceridemia 12 horas después de la administración de lípidos también indica una alteración del metabolismo de los lípidos.

Al igual que con todas las soluciones que contienen carbohidratos, la administración de Nutriflex Omega special puede producir hiperglucemia. La concentración de la glucosa de la sangre debe ser vigilada. Si existe hiperglucemia la velocidad de infusión debe ser reducida o se debe administrar insulina. Si el paciente administrada de manera adicional tiene que ser tenida en cuenta.

Una la interrupción de la administración también puede ser indicada si la concentración de glucosa en sangre se eleva por encima de los 14 mmol/l (250 mg/dl) durante la administración del producto.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La realimentación o reposición de pacientes desnutridos o agotados puede causar hipopotasemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia. La vigilancia estrecha de los electrolitos séricos es obligatoria. Es necesaria la suplementación adecuada de electrolitos de acuerdo con las desviaciones de los valores normales.

Es necesario controlar las concentraciones de electrolitos séricos, el balance hídrico, el equilibrio ácido-base, el recuento de células sanguíneas, el estado de coagulación, la función hepática y la función renal.

La sustitución de electrolitos, vitaminas y oligoelementos puede ser requerida, según sea necesario. Como Nutriflex Omega special contiene zinc, magnesio, calcio y fosfato, se debe tener cuidado cuando se administra conjuntamente con soluciones que contienen estas sustancias.

Nutriflex Omega special es una preparación de composición compleja, por lo que no es recomendable adicionar otras soluciones.

Nutriflex Omega special no debe ser administrado simultáneamente con sangre en el mismo equipo de infusión debido al riesgo de pseudoaglutinación.

Al igual que con todas las soluciones intravenosas, especialmente para nutriciones parenterales, son necesarias estrictas medidas de asepsia para la infusión de Nutriflex Omega special.

Población pediátrica

No hay experiencia clínica del uso de Nutriflex Omega special en niños y adolescentes.

Pacientes adultos mayores

Básicamente se aplica la misma dosis que para adultos, pero se debe tener precaución en pacientes que padecen enfermedades adicionales como insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal que con frecuencia pueden estar asociadas con la edad avanzada.

Pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca o renal

Al igual que todas las soluciones de gran volumen, Nutriflex Omega special debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia cardíaca o renal.

Existe una experiencia limitada de su uso en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal.

Interferencia con pruebas de laboratorio

El contenido de grasa puede interferir con ciertas medidas de laboratorio (por ejemplo, bilirrubina, lactato deshidrogenasa, saturación de oxígeno) si se toma una

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



muestra de sangre antes de que la grasa se haya eliminado adecuadamente del torrente sanguíneo.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No hay ninguna experiencia de la utilización de Nutriflex Omega special en mujeres embarazadas. Estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad reproductiva. La nutrición parenteral puede resultar necesaria durante el embarazo. Nutriflex Omega special solo debe administrarse a mujeres embarazadas después de una cuidadosa consideración.

Lactancia

Componentes/metabolitos de Nutriflex Omega special son excretados en leche humana. Pero a dosis terapéuticas no se anticipan efectos en los recién nacidos/lactantes amamantados. Sin embargo, la lactancia materna no se recomienda para madres con nutrición parenteral.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el uso de Nutriflex Omega special.

Efectos en la conducción y uso de máquinas

Nutriflex Omega especial tiene poca o ninguna influencia en la conducción y uso de máquinas.

Nuevas reacciones adversas:

Bajo condiciones de uso correcto, en términos de monitoreo de dosificación, observación de restricciones de seguridad e instrucciones, aún pueden ocurrir efectos indeseables. La siguiente lista incluye una serie de reacciones sistémicas que pueden estar asociadas con el uso de Nutriflex Omega special.

Efectos no deseados están listados de acuerdo con su frecuencia, como se muestra a continuación:

Muy frecuentes	($\geq 1/10$)	
Frecuentes	($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	
Poco frecuentes	($\geq 1/1000$ a $1/100$)	
Raras	($\geq 1/10000$ a $1/1000$)	
Muy raras	($\geq 1/10000$)	
No conocidas	(La frecuencia	no puede estimarse a partir de los
datos disponibles)		

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: **Hipercoagulabilidad**

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



No conocidas: Leucopenia, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacciones alérgicas (por ejemplo, reacciones anafilácticas, erupciones dérmicas, laringeas, y edema oral o facial)

Trastornos metabólicos y nutricionales

Muy raras Hiperlipidemia, hiperglucemia, acidosis metabólica, cetoacidosis

La frecuencia de estos efectos adversos es dosis-dependiente y puede ser mayor bajo condiciones de sobredosis absoluta o relativa de lípidos.

Trastornos del sistema nervioso

Raras: Dolor de cabeza, somnolencia

Trastornos vasculares

Raras: Hipertensión o hipotensión, rubefacción

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras ($\geq 1/10.000$ y $<1/1.000$): Disnea, cianosis

Trastornos gastrointestinales

Poco comunes: Náuseas, vómitos

Trastornos del metabolismo y nutrición

Poco comunes: Pérdida del apetito

Trastornos hepato biliares

No conocidos: Colestasis

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Raras : Eritema, sudoración

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Raras: Dolor de espalda, huesos, pecho y región lumbar

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Raras: Temperatura corporal elevada, sensación de frío, escalofríos.

Muy raras: Síndrome de sobrecarga grasa.

Si aparecen reacciones adversas, se debe interrumpir la perfusión.

Si se producen reacciones adversas, se debe detener la perfusión. Si el nivel de triglicéridos se eleva por encima de 11.4 mmol/l (1000 mg/dl) durante la perfusión, se

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



debe detener la perfusión. Con niveles superiores a 4,6 mmol/l (400 mg/dl), la perfusión se puede continuar a una dosis reducida.

Si se reinicia la infusión, se debe controlar cuidadosamente al paciente, especialmente al comienzo, y se deben determinar los triglicéridos séricos a intervalos cortos.

Información sobre efectos indeseables particulares

Las náuseas, los vómitos y la falta de apetito son síntomas a menudo relacionados con afecciones para las cuales está indicada la nutrición parenteral, y pueden estar asociadas con la nutrición parenteral al mismo tiempo.

Síndrome de sobrecarga de grasa

La capacidad deteriorada para eliminar los triglicéridos puede conducir al “síndrome de sobrecarga de grasa” que puede ser causado por sobredosis. Se deben observar posibles signos de sobrecarga metabólica. La causa puede ser genética (metabolismo individualmente diferente) o el metabolismo de las grasas puede verse afectado por enfermedades en curso o anteriores. Este síndrome también puede aparecer durante la hipertrigliceridemia severa, incluso a la velocidad de infusión recomendada, y en asociación con un cambio repentino en el estado clínico del paciente, como infección o insuficiencia renal. El síndrome de sobrecarga de grasa se caracteriza por hiperlipidemia, fiebre, infiltración de grasa, hepatomegalia con o sin ictericia, esplenomegalia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, trastorno de la coagulación, hemólisis y reticulocitosis, pruebas de función hepática anormales y coma. Los síntomas suelen ser reversibles si se interrumpe la infusión de la emulsión de grasa. En caso de que se presenten signos de un síndrome de grasa, la infusión de Nutriflex Omega special debe suspenderse de inmediato.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas.

Nuevas interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Algunos medicamentos como la insulina, pueden interferir con el sistema de la lipasa en el organismo. Este tipo de interacción solamente parece ser de importancia clínica limitada.

La heparina administrada en dosis clínicas, produce una liberación transitoria de la lipoproteína lipasa a la circulación. Esto puede resultar inicialmente en un aumento de la lipólisis plasmática, seguida de una disminución transitoria en la depuración de triglicéridos.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



El aceite de soya tiene un contenido natural de vitamina K1. Esto puede interferir con el efecto terapéutico de los derivados cumarínicos, que deben ser estrechamente monitoreados en pacientes tratados con estos fármacos.

Las soluciones que contienen potasio como Nutriflex Omega special deben utilizarse con precaución en pacientes que reciban medicamentos que aumentan la concentración sérica de potasio, como los diuréticos ahorradores de potasio (triamtereno, amilorida, espironolactona), inhibidores de la ECA (por ejemplo, captopril, enalapril), antagonistas de los receptores de angiotensina II (por ejemplo losartan, valsartan), ciclosporina y tacrolimus.

Corticoesteroides y ACTH están asociadas con sodio y retención de fluidos. Nutriflex Omega special no debe ser administrado simultáneamente con sangre en el mismo equipo de infusión debido al riesgo de pseudoaglutinación

Así mismo, la Sala recomienda aprobar la siguiente información:

Sobredosis:

Síntomas de la sobredosis de líquidos y electrolitos

Hiperhidratación hipertónica, desequilibrio de electrolitos y edema pulmonar.

Síntomas de la sobredosis de aminoácidos

Pérdidas renales de aminoácidos con desequilibrios de aminoácidos consecutivos, náuseas, vómitos y escalofríos.

Síntomas de la sobredosis de glucosa

Hiperglicemia, glucosuria, deshidratación, hiperosmolalidad, coma hiperglucémico-hiperosmolar.

Síntomas de la sobredosis de lípidos

Tratamiento

El cese inmediato de la infusión se indica por sobredosis.

Otras medidas terapéuticas dependen de los síntomas particulares y su gravedad. Cuando se reanude la infusión después de que hayan disminuido los síntomas, se recomienda elevar la tasa de infusión gradualmente, con vigilancia a intervalos frecuentes.

Propiedades farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Soluciones para nutrición parenteral, combinaciones Código ATC: B05BA10

Mecanismo de acción

El propósito de la nutrición parenteral es proporcionar todos los nutrientes y energía necesarios para el crecimiento y/o la regeneración de los tejidos, así como para el mantenimiento de todas las funciones del cuerpo.

Los aminoácidos son de particular importancia ya que algunos de ellos son componentes esenciales para la síntesis de proteínas. Es necesaria la administración simultánea de fuentes de energía (carbohidratos/lípidos) para reservar aminoácidos para la regeneración de tejidos y el anabolismo, evitando su utilización como fuente de energía.

La glucosa se metaboliza de forma ubicua en el organismo. Algunos tejidos y órganos, como el SNC, la médula ósea, los eritrocitos, el epitelio tubular, cubren sus requerimientos de energía exclusivamente a partir de glucosa. Además, la glucosa actúa como un bloque de construcción estructura para diversas sustancias celulares.

Debido a su alta densidad de energía, los lípidos son una forma eficiente de suministro de energía. Los triglicéridos de cadena larga proporcionan al organismo ácidos grasos esenciales para la síntesis de componentes celulares. Para estos fines, la emulsión grasa contiene triglicéridos de cadena media y cadena larga (derivados del aceite de soja y aceite de pescado).

La fracción de triglicéridos de cadena larga contiene triglicéridos omega-6 y omega-3 para el suministro de ácidos grasos poliinsaturados. Están destinados principalmente a la prevención y el tratamiento de la deficiencia de ácidos grasos esenciales, pero también como fuente de energía. Nutriflex Omega special contiene ácidos grasos esenciales omega-6, principalmente en forma de ácido linoleico y ácidos grasos omega-3 en forma de ácido alfa-linoléico, ácido eicosapentenoico y ácido docosahexaenoico. La proporción de ácidos grasos omega-6/omega-3 en Nutriflex Omega special es aproximadamente 2.5:1.

Los triglicéridos de cadena media se hidrolizan más rápidamente, eliminados de la circulación y completamente oxidados que los triglicéridos de cadena larga. Son el sustrato energético de elección, particularmente cuando hay una alteración de la degradación y/o utilización de triglicéridos de cadena larga, por ejemplo cuando hay una deficiencia de la lipoproteína lipasa y/o deficiencia en cofactores de lipoproteína lipasa.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nutriflex Omega special se administra mediante infusión intravenosa. Por lo tanto, todos los sustratos están disponibles para el metabolismo de inmediato.

Distribución

La dosis, la velocidad de infusión, la situación metabólica y los factores individuales del paciente (nivel de ayuno) son de importancia decisiva para las concentraciones máximas de triglicéridos alcanzadas. Cuando se usa de acuerdo con las instrucciones con la debida atención a las pautas de dosificación, las concentraciones de triglicéridos no superan, en general, 4,6 mmol/l (400 mg/dl). Los ácidos grasos de cadena media tienen una baja afinidad por la albúmina. En experimentos con animales que administran emulsiones de triglicéridos de cadena media pura, se ha demostrado que los ácidos grasos de cadena media pueden atravesar la barrera hematoencefálica si se sobredosifica. No se observaron efectos adversos con una emulsión que proporciona una mezcla de triglicéridos de cadena media y triglicéridos de cadena larga, ya que los triglicéridos de cadena larga tienen un efecto inhibitor sobre la hidrólisis de triglicéridos de cadena media. Por lo tanto, los efectos tóxicos en el cerebro pueden excluirse después de la administración de Nutriflex Omega special.

Los aminoácidos se incorporan en una variedad de proteínas en diferentes órganos del cuerpo. Además, cada aminoácido se mantiene como aminoácido libre en la sangre y dentro de las células.

Como la glucosa es soluble en agua, se distribuye con la sangre por todo el cuerpo. Al principio la solución de glucosa se distribuye en el espacio intravascular y luego se recoge en el espacio intracelular.

No hay datos disponibles sobre el transporte de los componentes a través de la barrera placentaria.

Biotransformación

Los aminoácidos que no entran en la síntesis de proteínas se metabolizan de la siguiente manera. El grupo amino se separa del esqueleto de carbono por transaminación. La cadena de carbono se oxida directamente a CO₂ o se utiliza como sustrato para la gluconogénesis en el hígado. EL grupo amino también se metaboliza en el hígado a urea.

La glucosa se metaboliza a CO₂ y H₂O a través de las rutas metabólicas conocidas. Se utiliza algo de glucosa para la síntesis de lípidos.

Después de la infusión, los triglicéridos se hidrolizan a glicerol y ácidos grasos. Ambos se incorporan en vías fisiológicas para la producción de energía, síntesis de moléculas biológicas activas, gluconeogénesis y resíntesis de lípidos.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En detalle, los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 de cadena larga reemplazan al ácido araquidónico como sustrato eicosanoide en las membranas celulares y disminuyen la generación de eicosanoides inflamatorios y citosinas en el cuerpo. Esto puede ser benéfico en pacientes con riesgo de desarrollar un estado hiperinflamatorio y sepsis.

Eliminación

Sólo pequeñas cantidades de aminoácidos se excretan sin cambios en la orina.

El exceso de glucosa se excreta en la orina solo si se alcanza el umbral renal de glucosa.

Tanto los triglicéridos del aceite de soya como los triglicéridos de cadena media se metabolizan por completo en CO₂ y H₂O. Pequeñas cantidades de lípidos se pierden solo durante el desprendimiento de la piel y otras membranas epiteliales. La excreción renal prácticamente no ocurre.

Datos preclínicos de seguridad:

No se han realizado estudios no clínicos con Nutriflex Omega special.

No se esperan efectos tóxicos de las mezclas de nutrientes administradas como terapia de sustitución a la dosis recomendada.

Toxicidad reproductiva

Los fitoestrógenos como el β -sitosterol se pueden encontrar en varios aceites vegetales, especialmente en el aceite de soya. Se observó deterioro de la fertilidad en ratas y conejos después de la administración subcutánea e intravaginal de β -sitosterol puro, se registró una disminución del peso testicular y una reducción de la concentración de esperma en ratas macho y una tasa de preñez reducida en conejos hembra.

Sin embargo, de acuerdo con el estado actual del conocimiento, los efectos observados en animales no parecen tener relevancia para el uso clínico.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar el Inserto Versión 0741-07815.0MM1320E20 y en idioma español, para evaluación.

3.1.9.4 NUTRIFLEX® LIPID PERI

Expediente : 20022395
Radicado : 20211048657
Fecha : 15/03/2021
Interesado : B BRAUN MEDICAL SA

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Composición:

Cada 1 ml de emulsion inyectable contiene:

Isoleucina 1.87200 mg; Leucina 2.50400 mg; Lisina Clorhidrato 2,272 equivalente a lisina 1.81600 mg; Metionina 1.56800 mg; Fenilalanina 2.80800 mg, Treonina 1.45600 mg, Triptófano 0.45600 mg; Valina 2.08000 mg; Arginina 2.16000 mg; Histidina Clorhidrato Monohidrato 1,352mg equivalente a histidina 1.00000 mg; Alanina 3.88000 mg; Glicina 1.32000 mg; Ácido aspártico 1.20000 mg; Ácido glutámico 2.80000 mg; Prolina 2.72000 mg; Serina 2.40000 mg; Hidróxido de sodio 0.64000 mg; Cloruro de sodio 0.86500 mg; Acetato de sodio trihidrato 0.43500 g; Acetato de potasio 2.35400 g; Acetato de magnesio tetrahidrato 0.51500 mg; Cloruro de calcio dihidrato 0,35300 mg; Glucosa monohidrato 70,4mg equivalente a glucosa anhidra 64.00000 mg; Dihidrógeno fosfato de sodio dihidratado 0.93600 mg; Acetato de zinc dihidratado 0, 00528 mg; triglicéridos de cadena media 20.00000 mg; aceite de soya 20.00000 mg

Forma farmacéutica: Emulsión inyectable

Indicaciones

Suministro de energía, ácidos grasos esenciales, electrolitos y líquidos durante la nutrición parenteral en pacientes con catabolismo entre leve y moderadamente severo cuando la nutrición oral o enteral es imposible, insuficiente o está contraindicada.

Contraindicaciones

Este producto no deberá administrarse en las siguientes condiciones: · hipersensibilidad conocida a las proteínas del huevo o de la soya, al aceite de maní o cualquiera de los ingredientes. · Anormalidades congénitas del metabolismo de los aminoácidos · Alteraciones del metabolismo de los lípidos · Valores de los electrolitos séricos patológicamente elevados · Situación, metabólica inestable (por ejemplo, síndrome de post agresión severo, diabetes mellitus descompensada, acidosis metabólica, coma de origen desconocido) · Hiperglicemia que no responda a dosis de insulina de hasta seis unidades de insulina/hora. · Colestasis intrahepática · Insuficiencia hepática severa · Insuficiencia renal severa en ausencia de terapia de reemplazo renal · Diátesis hemorrágica agravada · Fases agudas de infarto y ataque cardíaco · Eventos tromboembólicos agudos, embolia por lípidos teniendo en cuenta su composición nutriflex lipid special no debe utilizarse en neonatos, infantes y niños menores de 2 años de edad.

Advertencias:

Cualquier signo o síntoma de reacción anafiláctica (como fiebre, escalofríos, sarpullido o disnea) deberá conducir a la interrupción inmediata de la infusión. deberá ejercerse precaución en los casos de aumento de la osmolaridad sérica. Al igual que todas las soluciones de infusión de gran volumen nutriflex lipid special deberá administrarse con precaución en pacientes con alteración de la función cardíaca o renal.

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:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 0741-07815.0MM1320E20 allegado mediante radicado 20211048657

Nueva dosificación:

Posología

La dosis se debe adaptar a las necesidades individuales de los pacientes.

Se recomienda administrar Nutriflex Lipid peri de forma continua. El aumento escalonado en la velocidad de perfusión durante los primeros 30 minutos hasta alcanzar la velocidad de perfusión deseada evita posibles complicaciones.

Adolescentes a partir de 14 años de edad y adultos

La dosis máxima diaria es 40 ml/kg de peso corporal, que corresponde a:

1,28 g de aminoácidos /kg de peso corporal por día

2,56 g de glucosa /kg de peso corporal por día

1,6 g de lípidos /kg de peso corporal por día.

La velocidad máxima de perfusión es 2,5 ml/kg de peso corporal por hora, que corresponde a:

0,08 g de aminoácidos /kg de peso corporal por hora

0,16 g de glucosa /kg de peso corporal por hora

0,1 g de lípidos /kg de peso corporal por hora.

Para un paciente de 70 kg esto corresponde a una velocidad máxima de perfusión de 175 ml por hora. La cantidad de sustrato administrado es de 5,6 g de aminoácidos por hora, 11,2 g de glucosa por hora y 7g de lípidos por hora.

Población pediátrica

Recién nacidos, lactantes y niños pequeños menores de 2 años de edad

Nutriflex Lipid peri está contraindicado en recién nacidos, lactantes y niños pequeños menores de 2 años de edad

Niños de 2 a 13 años de edad

Las recomendaciones de dosis dadas son datos de referencia en base a las necesidades medias. La dosis se debe adaptar de forma individual de acuerdo con la edad, etapa del

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



desarrollo y enfermedad. Para el cálculo de la dosis se debe tener en cuenta el estado de hidratación del paciente pediátrico.

En el caso de niños, puede ser necesario empezar el tratamiento nutricional con la mitad de la dosis objetivo.

La dosis debe incrementarse de forma escalonada de acuerdo con la capacidad metabólica individual hasta la dosis máxima.

Dosis diaria para 2-4 años de edad: 45 ml/kg de peso corporal, que corresponde a:

1,44 g de aminoácidos /kg de peso corporal por día
2,88 g de glucosa /kg de peso corporal por día
1,8 g de lípidos /kg de peso corporal por día.

Dosis diaria para 5-13 años de edad: 30 ml/kg de peso corporal, que corresponde a:

0,96 g de aminoácidos /kg de peso corporal por día
1,92 g de glucosa /kg de peso corporal por día
1,2 g de lípidos /kg de peso corporal por día.

La velocidad máxima de perfusión es 2,5 ml/kg de peso corporal por hora, que corresponde a:

0,08 g de aminoácidos /kg de peso corporal por hora
0,16 g de glucosa /kg de peso corporal por hora
0,1 g de lípidos /kg de peso corporal por hora.

Debido a las necesidades individuales de los pacientes pediátricos, Nutriflex Lipid peri puede no cubrir de forma suficiente las necesidades totales de energía y de líquidos. En estos casos, adicionalmente, se deben suministrar carbohidratos y/o lípidos y/o líquidos, cuando proceda.

Pacientes con insuficiencia renal/hepática Las dosis deben ajustarse de forma individual en pacientes con insuficiencia hepática o renal

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento para las indicaciones establecidas no debe superar los 7 días. Durante la administración de Nutriflex Lipid peri, es necesario suministrar una cantidad adecuada de oligoelementos y vitaminas.

Duración de la perfusión de una sola bolsa

La duración recomendada para la perfusión de una bolsa de nutrición parenteral es de un máximo de 24 horas.

Forma de administración

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Vía intravenosa. Perfusión venosa central o periférica.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos, a la proteína del huevo, del cacahuete o de la soja, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos
- Hipertrigliceridemia grave (≥ 1.000 mg/dl u 11,4 mmol/l)
- Coagulopatía grave
- Hiperglucemia que no responde a dosis de insulina de hasta 6 unidades de insulina/hora
- Acidosis
- Colestasis intrahepática
- Insuficiencia hepática grave
- Insuficiencia renal grave en ausencia de tratamiento de sustitución
- Diátesis hemorrágicas agravantes
- Estados tromboembólicos agudos, embolia lipídica

Por su composición, Nutriflex Lipid peri no se debe emplear en recién nacidos, lactantes y niños menores de 2 años de edad

Las contraindicaciones generales a la nutrición parenteral incluyen:

- Estado circulatorio inestable con amenaza vital (estados de colapso y shock)
- Fases agudas de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular
- Trastorno metabólico inestable (por ejemplo, síndrome de postagresión grave, coma de origen desconocido)
- Suministro de oxígeno celular insuficiente
- Alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico
- Edema pulmonar agudo
- Insuficiencia cardíaca descompensada

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debe extremarse la precaución en casos de osmolaridad sérica alta.

Se deben corregir las alteraciones del equilibrio hídrico, electrolítico o ácido-base antes del inicio de la perfusión.

La perfusión demasiado rápida puede conducir a sobrecarga de líquidos con concentraciones patológicas de electrolitos en suero, hiperhidratación y edema pulmonar.

Cualquier signo o síntoma de reacción anafiláctica (como fiebre, escalofríos, erupción o disnea) debe conducir a la interrupción inmediata de la perfusión.

Se debe controlar la concentración sérica de triglicéridos cuando se perfunde Nutriflex Lipid peri.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Dependiendo del trastorno metabólico del paciente, puede aparecer hipertrigliceridemia ocasional. Si la concentración plasmática de triglicéridos supera 4,6 mmol/l (400 mg/dl) durante la administración de lípidos, se recomienda reducir la velocidad de perfusión. Se debe interrumpir la perfusión si la concentración plasmática de triglicéridos supera los 11,4 mmol/l (1.000 mg/dl), ya que estos niveles se han asociado a pancreatitis aguda.

Pacientes con alteraciones del metabolismo lipídico

Nutriflex Lipid peri se debe administrar con precaución a los pacientes que presentan alteraciones en el metabolismo lipídico con aumento de los triglicéridos séricos, p. ej., insuficiencia renal, diabetes mellitus, pancreatitis, alteración de la función hepática, hipotiroidismo (con hipertrigliceridemia), sepsis y síndrome metabólico. Si se administra Nutriflex Lipid peri a pacientes con estos trastornos, es necesario realizar una monitorización más frecuente de los triglicéridos séricos para garantizar su eliminación y unos niveles de triglicéridos estables por debajo de 11,4 mmol/l (1.000 mg/dl).

En las hiperlipidemias combinadas y en el síndrome metabólico, los niveles de triglicéridos reaccionan a la glucosa, los lípidos y la sobrealimentación. Ajustar la dosis como corresponda. Evaluar y monitorizar otras fuentes de lípidos y glucosa, así como los fármacos que interfieren con su metabolismo.

La presencia de hipertrigliceridemia 12 horas después de la administración de lípidos también indica una alteración del metabolismo lipídico.

Al igual que con todas las soluciones que contienen carbohidratos, la administración de Nutriflex Lipid peri puede conducir a hiperglucemia. Se debe controlar el nivel de glucosa en sangre. Si existe hiperglucemia, debe reducirse la velocidad de la perfusión o debe administrarse insulina. Si el paciente está recibiendo de forma concomitante otras soluciones intravenosas de glucosa, se debe tener en cuenta la cantidad adicional de glucosa administrada.

También puede indicarse una interrupción de la administración si la concentración de glucosa sanguínea aumenta por encima de 14 mmol/l (250 mg/dl) durante la administración.

La realimentación o reposición de los pacientes desnutridos o críticos puede causar hipopotasemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia. Es necesaria la suplementación adecuada de los electrolitos de acuerdo con las desviaciones de los valores normales.

Se deben realizar controles de los electrolitos séricos, el equilibrio hídrico, el equilibrio ácido-base y de los recuentos de células sanguíneas, el estado de la coagulación y la función hepática y renal.

Puede ser necesario reponer electrolitos, vitaminas y oligoelementos, según resulte pertinente. Dado que Nutriflex Lipid peri contiene zinc, magnesio, calcio y fosfato, se debe

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



administrar con precaución cuando se administre concomitantemente con soluciones que contienen estas sustancias.

Nutriflex Lipid peri es una preparación de composición compleja. Por lo tanto, es muy recomendable no añadir otras soluciones (mientras su compatibilidad no haya sido demostrada, ver sección 6.2).

Cualquier adición puede aumentar la osmolaridad general de la emulsión. Esto se debe tener en cuenta para la administración periférica y se debe vigilar el lugar de la inyección.

Nutriflex Lipid peri no se debe administrar de forma simultánea con sangre en el mismo equipo de perfusión debido al riesgo de pseudoaglutinación (ver también sección 4.5).

Al igual que con todas las soluciones intravenosas, especialmente para nutrición parenteral, son necesarias precauciones de asepsia estrictas para la perfusión de Nutriflex Lipid peri.

La perfusión en venas periféricas puede causar tromboflebitis. Se debe vigilar diariamente el lugar de la perfusión por si aparecieran signos de tromboflebitis.

Pacientes de edad avanzada

Se aplica básicamente la misma dosis que para los adultos, pero se debe tener precaución en pacientes que sufran otras enfermedades, como insuficiencia cardíaca o renal que con frecuencia pueden estar asociadas con la edad avanzada.

Pacientes con diabetes mellitus o función cardíaca o renal alterada

Al igual que con todas las soluciones para la perfusión de grandes volúmenes, Nutriflex Lipid peri debe administrarse con precaución a los pacientes con función cardíaca o renal alterada.

Solo existe experiencia limitada de su uso en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal.

Este medicamento contiene 1.150 mg de sodio por bolsa de 1.250 ml, equivalente al 58 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Interferencia con las pruebas de laboratorio

El contenido en grasas puede interferir con ciertas mediciones de laboratorio (por ejemplo, bilirrubina, lactato deshidrogenasa, saturación de oxígeno) si la muestra de sangre se toma antes de que la grasa se haya eliminado de forma adecuada del torrente sanguíneo.

Nuevas Reacciones Adversas

Bajo condiciones correctas de uso, en términos de supervisión de la dosis y de seguimiento de las instrucciones y restricciones de seguridad, se pueden producir reacciones adversas. El siguiente listado incluye un número de reacciones sistémicas que pueden estar asociadas al uso de Nutriflex Lipid peri; la mayoría de ellas son raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas se enumeran según sus frecuencias de la siguiente forma:

Muy frecuentes	($\geq 1/10$)
Frecuentes	($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Poco frecuentes	($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Raras	($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Muy raras	($< 1/10.000$)
Frecuencia no conocida	(no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: Hipercoagulación

Frecuencia no conocida: Leucopenia,
trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacciones alérgicas (p. ej., reacciones anafilácticas, erupciones dérmicas, edema laríngeo, oral y facial)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raras: Hiperlipidemia, hiperglucemia, acidosis metabólica

La frecuencia de estas reacciones adversas depende de la dosis y puede ser mayor en condiciones de sobredosis lipídica relativa o absoluta.

Trastornos del sistema nervioso Raras: Cefalea, somnolencia

Trastornos vasculares

Raras: Hipertensión o hipotensión, rubefacción

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: Disnea, cianosis

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Náuseas, vómitos

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Pérdida de apetito

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Colestasis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: Eritema, sudoración

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: Dolor en la espalda, los huesos, el tórax y la región lumbar

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Después de unos pocos días, irritación venosa, flebitis o tromboflebitis pueden ocurrir.

Raras: Temperatura corporal elevada, sensación de frío, escalofríos

Muy raras: Síndrome de sobrecarga grasa (ver detalles a continuación)

Si aparecen signos de irritación de la pared venosa, flebitis o tromboflebitis, se debe considerar el cambio del lugar de perfusión.

Si aparecen reacciones adversas, se debe interrumpir la perfusión.

Si la concentración de triglicéridos aumenta por encima de los 11,4 mmol/l (1.000 mg/dl) durante la perfusión, esta se debe interrumpir. Con concentraciones superiores a los 4,6 mmol/l (400 mg/dl), se puede proseguir con la perfusión a una dosis reducida.

Si se restablece la perfusión, se debe supervisar cuidadosamente al paciente, especialmente al inicio, y se deben determinar los triglicéridos séricos a intervalos cortos.

Información sobre reacciones adversas específicas

Las náuseas, los vómitos y la pérdida de apetito son síntomas a menudo relacionados con las situaciones para las que se indica la nutrición parenteral y que pueden asociarse al mismo tiempo a esta.

Síndrome de sobrecarga grasa

La alteración de la capacidad de eliminar triglicéridos puede dar lugar al “síndrome de sobrecarga grasa” que puede estar causado por sobredosis. Se deben observar posibles signos de sobrecarga metabólica. La causa puede ser genética (metabolismo individualmente diferente) o el metabolismo graso puede verse afectado por enfermedades en curso o previas. Este síndrome también puede aparecer durante la hipertrigliceridemia grave, incluso a la velocidad de perfusión recomendada, y en asociación con un cambio repentino en el trastorno clínico del paciente, tal como insuficiencia de la función renal o infección. El síndrome de sobrecarga grasa se caracteriza por hiperlipidemia, fiebre, infiltración grasa, hepatomegalia con o sin ictericia, esplenomegalia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, trastorno de la coagulación, hemólisis y reticulocitosis, pruebas de función hepática anormal y coma. Generalmente, los síntomas son reversibles si se interrumpe la perfusión de la emulsión grasa.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Si aparecen signos de un síndrome de sobrecarga grasa, se debe interrumpir la perfusión de Nutriflex Lipid peri inmediatamente.

Nota

Los pacientes deben informar a su médico o farmacéutico si notan alguna reacción adversa no mencionada en este prospecto.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Algunos fármacos, como la insulina, pueden interferir con el sistema lipasa del cuerpo. No obstante, este tipo de interacción únicamente parece tener una importancia clínica limitada. La heparina administrada en forma de dosis clínicas provoca una liberación transitoria de lipoproteína lipasa hacia la circulación. Esto puede ocasionar un incremento de la lipólisis plasmática, seguido de una disminución transitoria del aclaramiento de triglicéridos.

El aceite de soja tiene un contenido natural de vitamina K1. Esto puede interferir con el efecto terapéutico de los derivados de la cumarina, que se debe supervisar de cerca en pacientes tratados con estos fármacos.

Las soluciones que contienen potasio como Nutriflex Lipid peri deben utilizarse con precaución en pacientes que reciban fármacos que incrementen la concentración sérica de potasio, tales como los diuréticos ahorradores de potasio (triamtereno, amilorida, espironolactona), inhibidores de la ECA (por ejemplo, captopril, enalapril), antagonistas del receptor de la angiotensina II (por ejemplo, losartán, valsartán), ciclosporina y tacrolimus.

Los corticoesteroides y la ACTH están asociados a la retención de sodio y de líquidos.

Nutriflex Lipid peri no se debe administrar simultáneamente con sangre en el mismo equipo de perfusión debido al riesgo de pseudoaglutinación

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de Nutriflex Lipid peri en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Durante el embarazo puede ser necesaria la nutrición parenteral. Nutriflex Lipid peri solo se debe administrar a mujeres embarazadas tras una cuidadosa consideración.

Lactancia

Los componentes/metabolitos de Nutriflex Lipid peri se excretan en la leche materna, pero a las dosis terapéuticas no se esperan efectos en los recién nacidos/niños en período de lactancia. Sin embargo, no se recomienda la lactancia en madres con nutrición parenteral.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Fertilidad

No se dispone de datos relativos al uso de Nutriflex Lipid peri.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Nutriflex Lipid peri sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Soluciones para nutrición parenteral, combinaciones

Código ATC: B 05BA10

Mecanismo de acción

El objetivo de la nutrición parenteral es aportar todos los nutrientes y energía necesarios para el crecimiento y la regeneración tisular, así como para el mantenimiento de todas las funciones corporales.

Los aminoácidos son de particular importancia, ya que algunos de ellos son componentes esenciales para la síntesis proteica. La administración simultánea de fuentes de energía (carbohidratos/lípidos) es necesaria para reservar los aminoácidos para la regeneración tisular y el anabolismo y para evitar su utilización como fuente energética.

La glucosa es extensamente metabolizada en el organismo. Algunos tejidos y órganos, como el SNC, médula ósea, eritrocitos, epitelio tubular, cubren sus requisitos de energía exclusivamente a partir de glucosa. Además, la glucosa actúa como una plataforma de construcción estructural de diversas sustancias celulares.

Debido a su elevada densidad energética, los lípidos son una forma eficiente de suministro de energía. Los triglicéridos de cadena larga proporcionan al organismo los ácidos grasos esenciales para la síntesis de los componentes celulares. Por esta razón, la emulsión grasa contiene triglicéridos de cadena media y cadena larga (derivados del aceite de soja).

Los triglicéridos de cadena media se hidrolizan, se eliminan de la circulación y se oxidan completamente con mayor rapidez que los triglicéridos de cadena larga. Por este motivo, son el sustrato de energía preferido, particularmente cuando existe una alteración de la degradación y/o la utilización de los triglicéridos de cadena larga, por ejemplo, cuando hay una deficiencia de lipoproteína lipasa y/o una deficiencia en los cofactores de la misma.

Los ácidos grasos insaturados derivados de la fracción de triglicéridos de cadena larga sirven principalmente para la profilaxis y el tratamiento de la deficiencia de ácidos grasos esenciales.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Nutriflex Lipid peri se administra mediante perfusión intravenosa. De esta forma, todos los constituyentes están disponibles para el metabolismo de forma inmediata.

Distribución

La dosis, la velocidad de perfusión, la situación metabólica y los factores individuales del paciente (nivel de ayuno) tienen una importancia decisiva para las concentraciones máximas alcanzadas de triglicéridos. Cuando se usan de acuerdo con las instrucciones respetando las directrices de administración, las concentraciones de triglicéridos no superan, por lo general, los 4,6 mmol/l (400 mg/dl).

Los ácidos grasos de cadena media presentan una baja afinidad por la albúmina. En los experimentos con animales en los que se administraron emulsiones puras de triglicéridos de cadena media, se constató que los ácidos grasos de cadena media pueden atravesar la barrera hematoencefálica, si se administran en sobredosis. No se observaron efectos adversos con una emulsión que suministraba una mezcla de triglicéridos de cadena media y triglicéridos de cadena larga, ya que los triglicéridos de cadena larga ejercen un efecto inhibitorio sobre la hidrólisis de los triglicéridos de cadena media. Por lo tanto, se puede descartar la existencia de efectos tóxicos en el cerebro tras la administración de Nutriflex Lipid peri.

Los aminoácidos se incorporan en una variedad de proteínas de diferentes órganos del cuerpo. Además, todos los aminoácidos se mantienen como aminoácidos libres en la sangre y dentro de las células.

Puesto que la glucosa es soluble en agua, se distribuye con la sangre por todo el cuerpo. Primero, la solución de glucosa se distribuye en el espacio intravascular y luego se absorbe en el espacio intracelular.

No se dispone de datos relativos al transporte de los componentes a través de la barrera placentaria.

Biotransformación

Los aminoácidos que no entran en la síntesis proteica se metabolizan de la siguiente forma: se separa el grupo amino del esqueleto carbonado por transaminación. La cadena carbonada o se oxida directamente a CO₂ o bien se utiliza como sustrato para la gluconeogénesis en el hígado. El grupo amino también se metaboliza a urea en el hígado.

La glucosa se metaboliza a CO₂ y H₂O a través de las rutas metabólicas conocidas. Parte de la glucosa es utilizada para la síntesis de lípidos.

Después de la perfusión, los triglicéridos se hidrolizan a glicerol y ácidos grasos. Ambos se incorporan en las vías fisiológicas para la producción de energía, síntesis de moléculas biológicamente activas, gluconeogénesis y resíntesis de lípidos.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Eliminación

Solo se excretan en la orina pequeñas cantidades de aminoácidos no modificados.

El exceso de glucosa se excreta en la orina solamente si se alcanza el umbral renal de la glucosa.

Tanto los triglicéridos del aceite de soja como los triglicéridos de cadena media se metabolizan completamente a CO₂ y H₂O. Solo durante el desprendimiento de las células de la piel y otras membranas epiteliales se pierden pequeñas cantidades de lípidos. La excreción renal prácticamente no se produce.

Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios no clínicos con Nutriflex Lipid peri.

No cabe esperar efectos tóxicos de las mezclas de los nutrientes administrados como tratamiento de sustitución a las dosis recomendadas.

Toxicidad para la reproducción

Algunos aceites vegetales, especialmente el aceite de soja, pueden contener fitoestrógenos como el β -sitosterol. Después de la administración de β -sitosterol por vía subcutánea e intravaginal, se observó una alteración de la fertilidad en ratas y conejos. Según el estado actual del conocimiento, los efectos observados en animales no parecen tener relevancia para el uso clínico.

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

- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nueva dosificación:

Posología

La dosis se debe adaptar a las necesidades individuales de los pacientes.

Se recomienda administrar Nutriflex Lipid peri de forma continua. El aumento escalonado en la velocidad de perfusión durante los primeros 30 minutos hasta alcanzar la velocidad de perfusión deseada evita posibles complicaciones.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Adolescentes a partir de 14 años de edad y adultos

La dosis máxima diaria es 40 ml/kg de peso corporal, que corresponde a:

1,28 g de aminoácidos /kg de peso corporal por día

2,56 g de glucosa /kg de peso corporal por día

1,6 g de lípidos /kg de peso corporal por día.

La velocidad máxima de perfusión es 2,5 ml/kg de peso corporal por hora, que corresponde a:

0,08 g de aminoácidos /kg de peso corporal por hora

0,16 g de glucosa /kg de peso corporal por hora

0,1 g de lípidos /kg de peso corporal por hora.

Para un paciente de 70 kg esto corresponde a una velocidad máxima de perfusión de 175 ml por hora. La cantidad de sustrato administrado es de 5,6 g de aminoácidos por hora, 11,2 g de glucosa por hora y 7g de lípidos por hora.

Población pediátrica

Recién nacidos, lactantes y niños pequeños menores de 2 años de edad

Nutriflex Lipid peri está contraindicado en recién nacidos, lactantes y niños pequeños menores de 2 años de edad

Niños de 2 a 13 años de edad

Las recomendaciones de dosis dadas son datos de referencia en base a las necesidades medias. La dosis se debe adaptar de forma individual de acuerdo con la edad, etapa del desarrollo y enfermedad. Para el cálculo de la dosis se debe tener en cuenta el estado de hidratación del paciente pediátrico.

En el caso de niños, puede ser necesario empezar el tratamiento nutricional con la mitad de la dosis objetivo.

La dosis debe incrementarse de forma escalonada de acuerdo con la capacidad metabólica individual hasta la dosis máxima.

Dosis diaria para 2-4 años de edad: 45 ml/kg de peso corporal, que corresponde a:

1,44 g de aminoácidos /kg de peso corporal por día

2,88 g de glucosa /kg de peso corporal por día

1,8 g de lípidos /kg de peso corporal por día.

Dosis diaria para 5-13 años de edad: 30 ml/kg de peso corporal, que corresponde a:

0,96 g de aminoácidos /kg de peso corporal por día

1,92 g de glucosa /kg de peso corporal por día

1,2 g de lípidos /kg de peso corporal por día.

La velocidad máxima de perfusión es 2,5 ml/kg de peso corporal por hora, que

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



corresponde a:

0,08 g de aminoácidos /kg de peso corporal por hora

0,16 g de glucosa /kg de peso corporal por hora

0,1 g de lípidos /kg de peso corporal por hora.

Debido a las necesidades individuales de los pacientes pediátricos, Nutriflex Lipid peri puede no cubrir de forma suficiente las necesidades totales de energía y de líquidos. En estos casos, adicionalmente, se deben suministrar carbohidratos y/o lípidos y/o líquidos, cuando proceda.

Pacientes con insuficiencia renal/hepática Las dosis deben ajustarse de forma individual en pacientes con insuficiencia hepática o renal

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento para las indicaciones establecidas no debe superar los 7 días. Durante la administración de Nutriflex Lipid peri, es necesario suministrar una cantidad adecuada de oligoelementos y vitaminas.

Duración de la perfusión de una sola bolsa

La duración recomendada para la perfusión de una bolsa de nutrición parenteral es de un máximo de 24 horas.

Forma de administración

Vía intravenosa. Perfusión venosa central o periférica.

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos, a la proteína del huevo, del cacahuete o de la soja, o a alguno de los excipientes
- Errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos
- Hipertrigliceridemia grave (≥ 1.000 mg/dl u 11,4 mmol/l)
- Coagulopatía grave
- Hiperglucemia que no responde a dosis de insulina de hasta 6 unidades de insulina/hora
- Acidosis
- Colestasis intrahepática
- Insuficiencia hepática grave
- Insuficiencia renal grave en ausencia de tratamiento de sustitución
- Diátesis hemorrágicas agravantes
- Estados tromboembólicos agudos, embolia lipídica

Por su composición, Nutriflex Lipid peri no se debe emplear en recién nacidos, lactantes y niños menores de 2 años de edad

Las contraindicaciones generales a la nutrición parenteral incluyen:

- Estado circulatorio inestable con amenaza vital (estados de colapso y shock)

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- Fases agudas de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular
- Trastorno metabólico inestable (por ejemplo, síndrome de postagresión grave, coma de origen desconocido)
- Suministro de oxígeno celular insuficiente
- Alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico
- Edema pulmonar agudo
- Insuficiencia cardíaca descompensada

Nuevas advertencias y precauciones:

Debe extremarse la precaución en casos de osmolaridad sérica alta.

Se deben corregir las alteraciones del equilibrio hídrico, electrolítico o ácido-base antes del inicio de la perfusión.

La perfusión demasiado rápida puede conducir a sobrecarga de líquidos con concentraciones patológicas de electrolitos en suero, hiperhidratación y edema pulmonar.

Cualquier signo o síntoma de reacción anafiláctica (como fiebre, escalofríos, erupción o disnea) debe conducir a la interrupción inmediata de la perfusión.

Se debe controlar la concentración sérica de triglicéridos cuando se perfunde Nutriflex Lipid peri.

Dependiendo del trastorno metabólico del paciente, puede aparecer hipertrigliceridemia ocasional. Si la concentración plasmática de triglicéridos supera 4,6 mmol/l (400 mg/dl) durante la administración de lípidos, se recomienda reducir la velocidad de perfusión. Se debe interrumpir la perfusión si la concentración plasmática de triglicéridos supera los 11,4 mmol/l (1.000 mg/dl), ya que estos niveles se han asociado a pancreatitis aguda.

Pacientes con alteraciones del metabolismo lipídico

Nutriflex Lipid peri se debe administrar con precaución a los pacientes que presentan alteraciones en el metabolismo lipídico con aumento de los triglicéridos séricos, p. ej., insuficiencia renal, diabetes mellitus, pancreatitis, alteración de la función hepática, hipotiroidismo (con hipertrigliceridemia), sepsis y síndrome metabólico. Si se administra Nutriflex Lipid peri a pacientes con estos trastornos, es necesario realizar una monitorización más frecuente de los triglicéridos séricos para garantizar su eliminación y unos niveles de triglicéridos estables por debajo de 11,4 mmol/l (1.000 mg/dl).

En las hiperlipidemias combinadas y en el síndrome metabólico, los niveles de triglicéridos reaccionan a la glucosa, los lípidos y la sobrealimentación. Ajustar la dosis como corresponda. Evaluar y monitorizar otras fuentes de lípidos y glucosa, así como los fármacos que interfieren con su metabolismo.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La presencia de hipertrigliceridemia 12 horas después de la administración de lípidos también indica una alteración del metabolismo lipídico.

Al igual que con todas las soluciones que contienen carbohidratos, la administración de Nutriflex Lipid peri puede conducir a hiperglucemia. Se debe controlar el nivel de glucosa en sangre. Si existe hiperglucemia, debe reducirse la velocidad de la perfusión o debe administrarse insulina. Si el paciente está recibiendo de forma concomitante otras soluciones intravenosas de glucosa, se debe tener en cuenta la cantidad adicional de glucosa administrada.

También puede indicarse una interrupción de la administración si la concentración de glucosa sanguínea aumenta por encima de 14 mmol/l (250 mg/dl) durante la administración.

La realimentación o reposición de los pacientes desnutridos o críticos puede causar hipopotasemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia. Es necesaria la suplementación adecuada de los electrolitos de acuerdo con las desviaciones de los valores normales.

Se deben realizar controles de los electrolitos séricos, el equilibrio hídrico, el equilibrio ácido-base y de los recuentos de células sanguíneas, el estado de la coagulación y la función hepática y renal.

Puede ser necesario reponer electrolitos, vitaminas y oligoelementos, según resulte pertinente. Dado que Nutriflex Lipid peri contiene zinc, magnesio, calcio y fosfato, se debe administrar con precaución cuando se administre concomitantemente con soluciones que contienen estas sustancias.

Nutriflex Lipid peri es una preparación de composición compleja. Por lo tanto, es muy recomendable no añadir otras soluciones (mientras su compatibilidad no haya sido demostrada).

Cualquier adición puede aumentar la osmolaridad general de la emulsión. Esto se debe tener en cuenta para la administración periférica y se debe vigilar el lugar de la inyección.

Nutriflex Lipid peri no se debe administrar de forma simultánea con sangre en el mismo equipo de perfusión debido al riesgo de pseudoaglutinación.

Al igual que con todas las soluciones intravenosas, especialmente para nutrición parenteral, son necesarias precauciones de asepsia estrictas para la perfusión de Nutriflex Lipid peri.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La perfusión en venas periféricas puede causar tromboflebitis. Se debe vigilar diariamente el lugar de la perfusión por si aparecieran signos de tromboflebitis.

Pacientes de edad avanzada

Se aplica básicamente la misma dosis que para los adultos, pero se debe tener precaución en pacientes que sufran otras enfermedades, como insuficiencia cardíaca o renal que con frecuencia pueden estar asociadas con la edad avanzada.

Pacientes con diabetes mellitus o función cardíaca o renal alterada

Al igual que con todas las soluciones para la perfusión de grandes volúmenes, Nutriflex Lipid peri debe administrarse con precaución a los pacientes con función cardíaca o renal alterada.

Solo existe experiencia limitada de su uso en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal.

Este medicamento contiene 1.150 mg de sodio por bolsa de 1.250 ml, equivalente al 58 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Interferencia con las pruebas de laboratorio

El contenido en grasas puede interferir con ciertas mediciones de laboratorio (por ejemplo, bilirrubina, lactato deshidrogenasa, saturación de oxígeno) si la muestra de sangre se toma antes de que la grasa se haya eliminado de forma adecuada del torrente sanguíneo.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de Nutriflex Lipid peri en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Durante el embarazo puede ser necesaria la nutrición parenteral. Nutriflex Lipid peri solo se debe administrar a mujeres embarazadas tras una cuidadosa consideración.

Lactancia

Los componentes/metabolitos de Nutriflex Lipid peri se excretan en la leche materna, pero a las dosis terapéuticas no se esperan efectos en los recién nacidos/niños en período de lactancia. Sin embargo, no se recomienda la lactancia en madres con nutrición parenteral.

Fertilidad

No se dispone de datos relativos al uso de Nutriflex Lipid peri.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Nutriflex Lipid peri sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Nuevas reacciones adversas:

Bajo condiciones correctas de uso, en términos de supervisión de la dosis y de seguimiento de las instrucciones y restricciones de seguridad, se pueden producir reacciones adversas. El siguiente listado incluye un número de reacciones sistémicas que pueden estar asociadas al uso de Nutriflex Lipid peri; la mayoría de ellas son raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Las reacciones adversas se enumeran según sus frecuencias de la siguiente forma:

Muy frecuentes	($\geq 1/10$)
Frecuentes	($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Poco frecuentes	($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Raras	($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Muy raras	($< 1/10.000$)
Frecuencia no conocida	(no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: Hipercoagulación

Frecuencia no conocida: Leucopenia, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacciones alérgicas (p. ej., reacciones anafilácticas, erupciones dérmicas, edema laríngeo, oral y facial)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raras: Hiperlipidemia, hiperglucemia, acidosis metabólica

La frecuencia de estas reacciones adversas depende de la dosis y puede ser mayor en condiciones de sobredosis lipídica relativa o absoluta.

Trastornos del sistema nervioso

Raras: Cefalea, somnolencia

Trastornos vasculares

Raras: Hipertensión o hipotensión, rubefacción

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raras: Disnea, cianosis

Trastornos gastrointestinales

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Poco frecuentes: Náuseas, vómitos

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Pérdida de apetito

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Colestasis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: Eritema, sudoración

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: Dolor en la espalda, los huesos, el tórax y la región lumbar

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Después de unos pocos días, irritación venosa, flebitis o tromboflebitis pueden ocurrir.

Raras: Temperatura corporal elevada, sensación de frío, escalofríos

Muy raras: Síndrome de sobrecarga grasa (ver detalles a continuación)

Si aparecen signos de irritación de la pared venosa, flebitis o tromboflebitis, se debe considerar el cambio del lugar de perfusión.

Si aparecen reacciones adversas, se debe interrumpir la perfusión.

Si la concentración de triglicéridos aumenta por encima de los 11,4 mmol/l (1.000 mg/dl) durante la perfusión, esta se debe interrumpir. Con concentraciones superiores a los 4,6 mmol/l (400 mg/dl), se puede proseguir con la perfusión a una dosis reducida.

Si se restablece la perfusión, se debe supervisar cuidadosamente al paciente, especialmente al inicio, y se deben determinar los triglicéridos séricos a intervalos cortos.

Información sobre reacciones adversas específicas

Las náuseas, los vómitos y la pérdida de apetito son síntomas a menudo relacionados con las situaciones para las que se indica la nutrición parenteral y que pueden asociarse al mismo tiempo a esta.

Síndrome de sobrecarga grasa

La alteración de la capacidad de eliminar triglicéridos puede dar lugar al “síndrome de sobrecarga grasa” que puede estar causado por sobredosis. Se deben observar posibles signos de sobrecarga metabólica. La causa puede ser genética (metabolismo individualmente diferente) o el metabolismo graso puede verse afectado por enfermedades en curso o previas. Este síndrome también puede aparecer durante la hipertrigliceridemia grave, incluso a la velocidad de perfusión recomendada, y en asociación con un cambio repentino en el trastorno clínico del

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



paciente, tal como insuficiencia de la función renal o infección. El síndrome de sobrecarga grasa se caracteriza por hiperlipidemia, fiebre, infiltración grasa, hepatomegalia con o sin ictericia, esplenomegalia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, trastorno de la coagulación, hemólisis y reticulocitosis, pruebas de función hepática anormal y coma. Generalmente, los síntomas son reversibles si se interrumpe la perfusión de la emulsión grasa.

Si aparecen signos de un síndrome de sobrecarga grasa, se debe interrumpir la perfusión de Nutriflex Lipid peri inmediatamente.

Nota

Los pacientes deben informar a su médico o farmacéutico si notan alguna reacción adversa no mencionada en este prospecto.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Algunos fármacos, como la insulina, pueden interferir con el sistema lipasa del cuerpo. No obstante, este tipo de interacción únicamente parece tener una importancia clínica limitada.

La heparina administrada en forma de dosis clínicas provoca una liberación transitoria de lipoproteína lipasa hacia la circulación. Esto puede ocasionar un incremento de la lipólisis plasmática, seguido de una disminución transitoria del aclaramiento de triglicéridos.

El aceite de soja tiene un contenido natural de vitamina K1. Esto puede interferir con el efecto terapéutico de los derivados de la cumarina, que se debe supervisar de cerca en pacientes tratados con estos fármacos.

Las soluciones que contienen potasio como Nutriflex Lipid peri deben utilizarse con precaución en pacientes que reciban fármacos que incrementen la concentración sérica de potasio, tales como los diuréticos ahorradores de potasio (triamtereno, amilorida, espironolactona), inhibidores de la ECA (por ejemplo, captopril, enalapril), antagonistas del receptor de la angiotensina II (por ejemplo, losartán, valsartán), ciclosporina y tacrolimus.

Los corticoesteroides y la ACTH están asociados a la retención de sodio y de líquidos.

Nutriflex Lipid peri no se debe administrar simultáneamente con sangre en el mismo equipo de perfusión debido al riesgo de pseudoaglutinación

Así mismo, la Sala recomienda aprobar la siguiente información:

Propiedades farmacológicas:

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Soluciones para nutrición parenteral, combinaciones
Código ATC: B 05BA10

Mecanismo de acción

El objetivo de la nutrición parenteral es aportar todos los nutrientes y energía necesarios para el crecimiento y la regeneración tisular, así como para el mantenimiento de todas las funciones corporales.

Los aminoácidos son de particular importancia, ya que algunos de ellos son componentes esenciales para la síntesis proteica. La administración simultánea de fuentes de energía (carbohidratos/lípidos) es necesaria para reservar los aminoácidos para la regeneración tisular y el anabolismo y para evitar su utilización como fuente energética.

La glucosa es extensamente metabolizada en el organismo. Algunos tejidos y órganos, como el SNC, médula ósea, eritrocitos, epitelio tubular, cubren sus requisitos de energía exclusivamente a partir de glucosa. Además, la glucosa actúa como una plataforma de construcción estructural de diversas sustancias celulares.

Debido a su elevada densidad energética, los lípidos son una forma eficiente de suministro de energía. Los triglicéridos de cadena larga proporcionan al organismo los ácidos grasos esenciales para la síntesis de los componentes celulares. Por esta razón, la emulsión grasa contiene triglicéridos de cadena media y cadena larga (derivados del aceite de soja).

Los triglicéridos de cadena media se hidrolizan, se eliminan de la circulación y se oxidan completamente con mayor rapidez que los triglicéridos de cadena larga. Por este motivo, son el sustrato de energía preferido, particularmente cuando existe una alteración de la degradación y/o la utilización de los triglicéridos de cadena larga, por ejemplo, cuando hay una deficiencia de lipoproteína lipasa y/o una deficiencia en los cofactores de la misma.

Los ácidos grasos insaturados derivados de la fracción de triglicéridos de cadena larga sirven principalmente para la profilaxis y el tratamiento de la deficiencia de ácidos grasos esenciales.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Nutriflex Lipid peri se administra mediante perfusión intravenosa. De esta forma, todos los constituyentes están disponibles para el metabolismo de forma inmediata.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Distribución

La dosis, la velocidad de perfusión, la situación metabólica y los factores individuales del paciente (nivel de ayuno) tienen una importancia decisiva para las concentraciones máximas alcanzadas de triglicéridos. Cuando se usan de acuerdo con las instrucciones respetando las directrices de administración, las concentraciones de triglicéridos no superan, por lo general, los 4,6 mmol/l (400 mg/dl).

Los ácidos grasos de cadena media presentan una baja afinidad por la albúmina. En los experimentos con animales en los que se administraron emulsiones puras de triglicéridos de cadena media, se constató que los ácidos grasos de cadena media pueden atravesar la barrera hematoencefálica, si se administran en sobredosis. No se observaron efectos adversos con una emulsión que suministraba una mezcla de triglicéridos de cadena media y triglicéridos de cadena larga, ya que los triglicéridos de cadena larga ejercen un efecto inhibitor sobre la hidrólisis de los triglicéridos de cadena media. Por lo tanto, se puede descartar la existencia de efectos tóxicos en el cerebro tras la administración de Nutriflex Lipid peri.

Los aminoácidos se incorporan en una variedad de proteínas de diferentes órganos del cuerpo. Además, todos los aminoácidos se mantienen como aminoácidos libres en la sangre y dentro de las células.

Puesto que la glucosa es soluble en agua, se distribuye con la sangre por todo el cuerpo. Primero, la solución de glucosa se distribuye en el espacio intravascular y luego se absorbe en el espacio intracelular.

No se dispone de datos relativos al transporte de los componentes a través de la barrera placentaria.

Biotransformación

Los aminoácidos que no entran en la síntesis proteica se metabolizan de la siguiente forma: se separa el grupo amino del esqueleto carbonado por transaminación. La cadena carbonada o se oxida directamente a CO₂ o bien se utiliza como sustrato para la gluconeogénesis en el hígado. El grupo amino también se metaboliza a urea en el hígado.

La glucosa se metaboliza a CO₂ y H₂O a través de las rutas metabólicas conocidas. Parte de la glucosa es utilizada para la síntesis de lípidos.

Después de la perfusión, los triglicéridos se hidrolizan a glicerol y ácidos grasos. Ambos se incorporan en las vías fisiológicas para la producción de energía, síntesis de moléculas biológicamente activas, gluconeogénesis y resíntesis de lípidos.

Eliminación

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Solo se excretan en la orina pequeñas cantidades de aminoácidos no modificados.

El exceso de glucosa se excreta en la orina solamente si se alcanza el umbral renal de la glucosa.

Tanto los triglicéridos del aceite de soja como los triglicéridos de cadena media se metabolizan completamente a CO₂ y H₂O. Solo durante el desprendimiento de las células de la piel y otras membranas epiteliales se pierden pequeñas cantidades de lípidos. La excreción renal prácticamente no se produce.

Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios no clínicos con Nutriflex Lipid peri.

No cabe esperar efectos tóxicos de las mezclas de los nutrientes administrados como tratamiento de sustitución a las dosis recomendadas.

Toxicidad para la reproducción

Algunos aceites vegetales, especialmente el aceite de soja, pueden contener fitoestrógenos como el β -sitosterol. Después de la administración de β -sitosterol por vía subcutánea e intravaginal, se observó una alteración de la fertilidad en ratas y conejos. Según el estado actual del conocimiento, los efectos observados en animales no parecen tener relevancia para el uso clínico.

Adicionalmente, considera que el interesado debe allegar el Inserto Versión 0741-07815.0MM1320E20 en idioma español, para evaluación.

3.1.9.5 VENTILAN® OSP INHALADOR

Expediente : 19900625
Radicado : 20211073715
Fecha : 16/04/2021
Interesado : GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A.

Composición: Cada dosis contiene sulfato de salbutamol micronizado equivalente a salbutamol 100 mcg

Forma Farmacéutica: Aerosoles

Indicaciones:

El salbutamol es un agonista selectivo de los receptores beta-2 adrenérgicos indicado para el tratamiento o prevención del broncoespasmo. proporciona una broncodilatación de acción corta (cuatro horas) en la obstrucción reversible de las vías respiratorias ocasionada por el asma, la bronquitis crónica y el enfisema. el salbutamol puede emplearse en pacientes con asma para mitigar los síntomas cuando se presenten, así como para prevenir su aparición en circunstancias desencadenantes conocidas.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Los broncodilatadores no deben ser el único tratamiento en pacientes con asma persistente. los pacientes con asma persistente que no respondan a ventilan, se recomienda el tratamiento con corticoesteroides inhalados para lograr y mantener el control. La falta de respuesta al tratamiento con ventilan puede indicar la necesidad de evaluación médica o tratamiento urgentes.

Contraindicaciones

Nuevas contraindicaciones:

ventilan se contraindica en aquellos pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

Las formulaciones no i.v. de ventilan no deben utilizarse para el control de parto prematuro sin complicaciones o la amenaza de aborto.

Advertencias y precauciones:

Por lo general, en el tratamiento del asma debe seguirse un programa de dosis escalonadas; asimismo, se debe vigilar la respuesta del paciente, tanto clínicamente como con pruebas de función pulmonar.

El uso más frecuente de broncodilatadores de acción corta, en particular de beta-2 agonistas para mitigar los síntomas asmáticos, indica un deterioro en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe reevaluarse el plan terapéutico del paciente.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo que debe considerarse la iniciación de una terapia con corticoesteroides o, si el paciente ya se encuentra bajo alguna, una titulación ascendente en la misma. en aquellos pacientes considerados en riesgo, debe instituirse una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

Ventilan debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis.

La terapia con beta-2 agonistas, administrados principalmente por nebulización o por vía parenteral, puede dar lugar a hipopotasemia potencialmente grave.

Se recomienda tener precaución especial en los pacientes con asma severa aguda, ya que este padecimiento puede verse potenciado por el tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides o diuréticos, o cuando se presenta hipoxia. en dichas situaciones, es recomendable vigilar las concentraciones séricas de potasio.

Al igual que con otras terapias administradas por inhalación, se puede presentar broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato en las sibilancias después de la dosificación. esto debe tratarse inmediatamente con alguna presentación alternativa, o con algún otro broncodilatador inhalado de rápida acción, si está disponible inmediatamente. La terapia con ventilan inhalador debe suspenderse, y si es necesario debe continuarse alguna otra terapia con un broncodilatador de acción rápida.

En caso de que una dosis previamente eficaz de ventilan para inhalación no sea capaz de proporcionar un alivio durante un periodo de cuando menos tres horas, debe aconsejarse al paciente que busque asesoría médica con el fin de poder llevar a cabo cualesquier pasos adicionales que se requieran.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Se debe analizar la técnica de inhalación del paciente con el fin de asegurar una sincronización entre la atomización de aerosol y la aspiración del paciente. De esta forma se asegura una óptima entrega del fármaco a los pulmones.

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 y grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión GDS28/ IPI10 de 15 de diciembre de 2020
- Información para prescribir versión GDS28/ IPI10 de 15 de diciembre de 2020

Nueva dosificación y grupo etario:

En la mayoría de los pacientes, la acción de la formulación VENTILAN tiene una duración de 4 a 6 horas.

El uso más frecuente de agonistas beta-2 podría indicar un agravamiento del asma del paciente. Bajo estas condiciones, posiblemente se requiera reevaluar el plan terapéutico del paciente y, además, debe considerarse la administración de una terapia concomitante con corticoesteroides.

Debido a que pueden presentarse efectos adversos asociados con una dosificación excesiva, la dosis o la frecuencia de administración sólo deben aumentarse bajo supervisión médica.

La formulación VENTILAN sólo debe administrarse por inhalación oral.

En aquellos pacientes que consideren difícil la manipulación de un inhalador presurizado de dosis medidas, puede emplearse un espaciador con la presentación VENTILAN Inhalador.

Los bebés y niños pequeños que utilizan el inhalador VENTILAN Inhalador podrían verse beneficiados con el uso de un dispositivo espaciador pediátrico con una mascarilla (por ejemplo, el BABYHALER^{MR}). (La declaración recomendada "por ejemplo, el BABYHALER^{MR}" sólo debe usarse en aquellos mercados donde el dispositivo espaciador Babyhaler esté disponible).

ALIVIO DE BRONCOESPASMO AGUDO

- Adultos
100 ó 200 microgramos.
- Niños

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



100 microgramos. Si se requiere, la dosis puede aumentarse a 200 microgramos.

PREVENCIÓN DE BRONCOESPASMO INDUCIDO POR ALÉRGENOS O EJERCICIO

- **Adultos**
200 microgramos administrados antes de la exposición o esfuerzo.
- **Niños**
100 microgramos administrados antes de la exposición o esfuerzo. Si se requiere, la dosis puede aumentarse a 200 microgramos.

TERAPIA CRÓNICA

- **Adultos**
Hasta 200 microgramos administrados 4 veces al día.
- **Niños**
Hasta 200 microgramos administrados 4 veces al día. El uso requerido de la formulación VENTILAN no debe exceder un régimen de dosificación de cuatro veces al día. La dependencia del uso suplementario, o un súbito incremento en la dosificación, son factores que indican un deterioro del asma

Nuevas contraindicaciones

VENTILAN se contraindica en aquellos pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

Las formulaciones no i.v. de VENTILAN no deben utilizarse para el control de parto prematuro sin complicaciones o la amenaza de aborto.

Nuevas advertencias y precauciones:

Por lo general, en el tratamiento del asma debe seguirse un programa de dosis escalonadas; asimismo, se debe vigilar la respuesta del paciente, tanto clínicamente como con pruebas de función pulmonar.

El uso más frecuente de broncodilatadores de acción corta, en particular de agonistas beta-2 para mitigar los síntomas asmáticos, indica un deterioro en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe reevaluarse el plan terapéutico del paciente.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo que debe considerarse la iniciación de una terapia con corticoesteroides o, si el paciente ya se encuentra bajo alguna, una titulación ascendente en la misma. En aquellos pacientes considerados en riesgo, debe instituirse una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

VENTILAN debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La terapia con agonistas beta-2, administrados principalmente por nebulización o por vía parenteral, puede dar lugar a hipopotasemia potencialmente grave.

Se recomienda tener precaución especial en los pacientes con asma severa aguda, ya que este padecimiento puede verse potenciado por el tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides o diuréticos, o cuando se presenta hipoxia. En dichas situaciones, es recomendable vigilar las concentraciones séricas de potasio.

Al igual que con otras terapias administradas por inhalación, se puede presentar broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato en las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse inmediatamente con alguna presentación alternativa, o con algún otro broncodilatador inhalado de rápida acción, si está disponible inmediatamente. La terapia con VENTILAN Inhalador debe suspenderse, y si es necesario debe continuarse alguna otra terapia con un broncodilatador de acción rápida.

En caso de que una dosis previamente eficaz de VENTILAN para inhalación no sea capaz de proporcionar un alivio durante un periodo de cuando menos tres horas, debe aconsejarse al paciente que busque asesoría médica con el fin de poder llevar a cabo cualesquier pasos adicionales que se requieran.

Se debe analizar la técnica de inhalación del paciente con el fin de asegurar una sincronización entre la atomización de aerosol y la aspiración del paciente. De esta forma se asegura una óptima entrega del fármaco a los pulmones.

Nuevas reacciones adversas:

A continuación se listan los efectos adversos por clase de sistema de órganos y frecuencia de incidencia. La frecuencia de incidencia se define como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10,000$), con inclusión de casos aislados. Por lo general, los eventos comunes y muy comunes se determinaron a partir de los datos obtenidos de pruebas clínicas. Los eventos raros y muy raros generalmente se determinaron a partir de datos espontáneos.

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raros: Reacciones de hipersensibilidad, con inclusión de angioedema, urticaria, broncoespasmo, hipotensión y colapso

Trastornos metabólicos y nutricionales

Raro: Hipopotasemia.

Hipopotasemia potencialmente grave que puede presentarse como resultado de la terapia con agonistas beta-2.

Trastornos del sistema nervioso

Comunes: Temblores, cefalea.

Muy raro: Hiperactividad.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Trastornos cardíacos

Común: Taquicardia.

No comunes: Palpitaciones

Muy raros: Arritmias cardíacas, con inclusión de fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístole.

Trastornos vasculares

Raro: Vasodilatación periférica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raro: Broncoespasmo paradójico.

Trastornos gastrointestinales

No comunes: Irritación de boca y garganta.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

No comunes: Calambres musculares

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

- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión GDS28/ IPI10 de 15 de diciembre de 2020**
- **Información para prescribir versión GDS28/ IPI10 de 15 de diciembre de 2020**

Nueva dosificación y grupo etario:

En la mayoría de los pacientes, la acción de la formulación VENTILAN tiene una duración de 4 a 6 horas.

El uso más frecuente de agonistas beta-2 podría indicar un agravamiento del asma del paciente. Bajo estas condiciones, posiblemente se requiera reevaluar el plan terapéutico del paciente y, además, debe considerarse la administración de una terapia concomitante con corticoesteroides.

Debido a que pueden presentarse efectos adversos asociados con una dosificación excesiva, la dosis o la frecuencia de administración sólo deben aumentarse bajo supervisión médica.

La formulación VENTILAN sólo debe administrarse por inhalación oral.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En aquellos pacientes que consideren difícil la manipulación de un inhalador presurizado de dosis medidas, puede emplearse un espaciador con la presentación VENTILAN Inhalador.

Los bebés y niños pequeños que utilizan el inhalador VENTILAN Inhalador podrían verse beneficiados con el uso de un dispositivo espaciador pediátrico con una mascarilla (por ejemplo, el BABYHALER^{MR}). (La declaración recomendada “por ejemplo, el BABYHALER^{MR}” sólo debe usarse en aquellos mercados donde el dispositivo espaciador Babyhaler esté disponible).

ALIVIO DE BRONCOESPASMO AGUDO

- **Adultos**

100 ó 200 microgramos.

- **Niños**

100 microgramos. Si se requiere, la dosis puede aumentarse a 200 microgramos.

PREVENCIÓN DE BRONCOESPASMO INDUCIDO POR ALÉRGENOS O EJERCICIO

- **Adultos**

200 microgramos administrados antes de la exposición o esfuerzo.

- **Niños**

100 microgramos administrados antes de la exposición o esfuerzo. Si se requiere, la dosis puede aumentarse a 200 microgramos.

TERAPIA CRÓNICA

- **Adultos**

Hasta 200 microgramos administrados 4 veces al día.

- **Niños**

Hasta 200 microgramos administrados 4 veces al día. El uso requerido de la formulación VENTILAN no debe exceder un régimen de dosificación de cuatro veces al día. La dependencia del uso suplementario, o un súbito incremento en la dosificación, son factores que indican un deterioro del asma

Nuevas contraindicaciones:

VENTILAN se contraindica en aquellos pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

Las formulaciones no i.v. de VENTILAN no deben utilizarse para el control de parto prematuro sin complicaciones o la amenaza de aborto.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nuevas advertencias y precauciones:

Por lo general, en el tratamiento del asma debe seguirse un programa de dosis escalonadas; asimismo, se debe vigilar la respuesta del paciente, tanto clínicamente como con pruebas de función pulmonar.

El uso más frecuente de broncodilatadores de acción corta, en particular de agonistas beta-2 para mitigar los síntomas asmáticos, indica un deterioro en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe reevaluarse el plan terapéutico del paciente.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo que debe considerarse la iniciación de una terapia con corticoesteroides o, si el paciente ya se encuentra bajo alguna, una titulación ascendente en la misma. En aquellos pacientes considerados en riesgo, debe instituirse una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

VENTILAN debe administrarse con precaución a los pacientes con tirototoxicosis.

La terapia con agonistas beta-2, administrados principalmente por nebulización o por vía parenteral, puede dar lugar a hipopotasemia potencialmente grave.

Se recomienda tener precaución especial en los pacientes con asma severa aguda, ya que este padecimiento puede verse potenciado por el tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides o diuréticos, o cuando se presenta hipoxia. En dichas situaciones, es recomendable vigilar las concentraciones séricas de potasio.

Al igual que con otras terapias administradas por inhalación, se puede presentar broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato en las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse inmediatamente con alguna presentación alternativa, o con algún otro broncodilatador inhalado de rápida acción, si está disponible inmediatamente. La terapia con **VENTILAN Inhalador** debe suspenderse, y si es necesario debe continuarse alguna otra terapia con un broncodilatador de acción rápida.

En caso de que una dosis previamente eficaz de **VENTILAN** para inhalación no sea capaz de proporcionar un alivio durante un periodo de cuando menos tres horas, debe aconsejarse al paciente que busque asesoría médica con el fin de poder llevar a cabo cualesquier pasos adicionales que se requieran.

Se debe analizar la técnica de inhalación del paciente con el fin de asegurar una sincronización entre la atomización de aerosol y la aspiración del paciente. De esta forma se asegura una óptima entrega del fármaco a los pulmones.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nuevas reacciones adversas:

A continuación se listan los efectos adversos por clase de sistema de órganos y frecuencia de incidencia. La frecuencia de incidencia se define como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10,000$), con inclusión de casos aislados. Por lo general, los eventos comunes y muy comunes se determinaron a partir de los datos obtenidos de pruebas clínicas. Los eventos raros y muy raros generalmente se determinaron a partir de datos espontáneos.

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raros: Reacciones de hipersensibilidad, con inclusión de angioedema, urticaria, broncoespasmo, hipotensión y colapso

Trastornos metabólicos y nutricionales

Raro: Hipopotasemia.

Hipopotasemia potencialmente grave que puede presentarse como resultado de la terapia con agonistas beta-2.

Trastornos del sistema nervioso

Comunes: Temblores, cefalea.

Muy raro: Hiperactividad.

Trastornos cardiacos

Común: Taquicardia.

No comunes: Palpitaciones

Muy raros: Arritmias cardiacas, con inclusión de fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístole.

Trastornos vasculares

Raro: Vasodilatación periférica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raro: Broncoespasmo paradójico.

Trastornos gastrointestinales

No comunes: Irritación de boca y garganta.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

No comunes: Calambres musculares

Adicionalmente, la Sala le recuerda al interesado que la solicitud de modificación de indicaciones debe realizarse mediante el trámite correspondiente.



3.1.9.6 SALBUTAN® INHALADOR

Expediente : 19956509
Radicado : 20211073717
Fecha : 16/04/2021
Interesado : GLAXOSMITHKLINE COLOMBIA S.A.

Composición: Cada Dosis contiene Salbutamol Sulfato 120mcg, equivalente a 100mcg Salbutamol.

Forma farmacéutica: Suspensión para inhalación

Indicaciones

El salbutamol es un agonista selectivo de los receptores beta-2 adrenérgicos indicado para el tratamiento o prevención del broncoespasmo. Proporciona una broncodilatación de acción corta (cuatro horas) en la obstrucción reversible de las vías respiratorias ocasionada por el asma, la bronquitis crónica y el enfisema. El salbutamol puede emplearse en pacientes con asma para mitigar los síntomas cuando se presentan, así como para prevenir su aparición en circunstancias desencadenantes conocidas.

Los broncodilatadores no deben ser el único tratamiento en pacientes con asma persistente. Los pacientes con asma persistente que no respondan a salbutan®, se recomienda el tratamiento con corticoesteroides inhalados para lograr y mantener el control. La falta de respuesta al tratamiento con salbutan® puede indicar la necesidad de evaluación médica o tratamiento urgentes.

Contraindicaciones

Salbutan se contraindica en aquellos pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. Las formulaciones no i.v. de ventila no deben utilizarse para el control de parto prematuro sin complicaciones o la amenaza de aborto.

Advertencias y precauciones:

Por lo general, en el tratamiento del asma debe seguirse un programa de dosis escalonadas; asimismo, se debe vigilar la respuesta del paciente, tanto clínicamente como con pruebas de función pulmonar. El uso más frecuente de broncodilatadores de acción corta, en particular de beta-2 agonistas para mitigar los síntomas asmáticos, indica un deterioro en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe reevaluarse el plan terapéutico del paciente. El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo que debe considerarse la iniciación de una terapia con corticoesteroides o, si el paciente ya se encuentra bajo alguna, una titulación ascendente en la misma. En aquellos pacientes considerados en riesgo, debe instituirse una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

La formulación salbutan debe administrarse con precaución a los pacientes con tirototoxicosis.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La terapia con beta-2 agonistas, administrados principalmente por nebulización o por vía parenteral, puede dar lugar a hipopotasemia potencialmente grave. Se recomienda tener precaución especial en los pacientes con asma severa aguda, ya que este padecimiento puede verse potenciado por el tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides o diuréticos, o cuando se presenta hipoxia. En dichas situaciones, es recomendable vigilar las concentraciones séricas de potasio. Al igual que con otras terapias administradas por inhalación, se puede presentar broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato en las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse inmediatamente con alguna presentación alternativa, o con algún otro broncodilatador inhalado de acción rápida, si está disponible inmediatamente. La terapia con salbutamol inhalador debe suspenderse, y si es necesario debe continuarse alguna otra terapia con un broncodilatador de acción rápida. En caso de que una dosis previamente eficaz de salbutamol para inhalación no sea capaz de proporcionar un alivio durante un periodo de cuando menos tres horas, debe aconsejarse al paciente que busque asesoría médica con el fin de poder llevar a cabo cualesquier pasos adicionales que se requieran. Se debe analizar la técnica de inhalación del paciente con el fin de asegurar una sincronización entre la atomización de aerosol y la aspiración del paciente. De esta forma se asegura una óptima entrega del fármaco a los pulmones.

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 y grupo etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión GDS28/ IPI10 de 15 de diciembre de 2020
- Información para prescribir versión GDS28/ IPI10 de 15 de diciembre de 2020

Nueva dosificación y grupo etario

En la mayoría de los pacientes, la acción de la formulación SALBUTAN tiene una duración de 4 a 6 horas.

El uso más frecuente de agonistas beta-2 podría indicar un agravamiento del asma del paciente. Bajo estas condiciones, posiblemente se requiera reevaluar el plan terapéutico del paciente y, además, debe considerarse la administración de una terapia concomitante con corticosteroides.

Debido a que pueden presentarse efectos adversos asociados con una dosificación excesiva, la dosis o la frecuencia de administración sólo deben aumentarse bajo supervisión médica.

La formulación SALBUTAN en Inhalador sólo debe administrarse por inhalación a través de la boca.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



En aquellos pacientes que consideren difícil la manipulación de un inhalador presurizado de dosis medidas, puede emplearse un espaciador con la formulación SALBUTAN en Inhalador.

Los bebés y los niños pequeños que utilizan el inhalador SALBUTAN podrían verse beneficiados con el uso de un dispositivo espaciador pediátrico con una mascarilla (por ejemplo, el BABYHALER). (La declaración recomendada “por ejemplo, el BABYHALER sólo debe usarse en aquellos mercados donde el dispositivo espaciador Babyhaler esté disponible)

ALIVIO DE BRONCOESPASMO AGUDO

- Adultos
100 ó 200 microgramos.
- Niños
100 microgramos. Si se requiere, la dosis puede aumentarse a 200 microgramos.

PREVENCIÓN DE BRONCOESPASMO INDUCIDO POR ALÉRGENOS O EJERCICIO

- Adultos
200 microgramos administrados antes de la exposición o del ejercicio.
- Niños
100 microgramos administrados antes de la exposición o del ejercicio. Si se requiere, la dosis puede aumentarse a 200 microgramos.

TERAPIA CRÓNICA

- Adultos
Hasta 200 microgramos administrados 4 veces al día.
- Niños
Hasta 200 microgramos administrados 4 veces al día.

El uso requerido de la formulación SALBUTAN no debe exceder un régimen de dosificación de cuatro veces al día. La dependencia del uso suplementario, o un súbito incremento en la dosificación, son factores que indican un deterioro del asma

Nuevas contraindicaciones:

SALBUTAN se contraindica en aquellos pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. Las formulaciones no i.v. de SALBUTAN no deben utilizarse para el control de parto prematuro sin complicaciones o la amenaza de aborto.

Nuevas precauciones o advertencias

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Por lo general, en el tratamiento del asma debe seguirse un programa de dosis escalonadas; asimismo, se debe vigilar la respuesta del paciente, tanto clínicamente como con pruebas de función pulmonar.

El uso más frecuente de broncodilatadores de acción corta, en particular de agonistas beta-2 para mitigar los síntomas asmáticos, indica un deterioro en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe reevaluarse el plan terapéutico del paciente.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo que debe considerarse la iniciación de una terapia con corticoesteroides o, si el paciente ya se encuentra bajo alguna, una titulación ascendente en la misma. En aquellos pacientes considerados en riesgo, debe instituirse una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

La formulación SALBUTAN debe administrarse con precaución a los pacientes con tirotoxicosis.

La terapia con agonistas beta-2, administrados principalmente por nebulización o por vía parenteral, puede dar lugar a hipopotasemia potencialmente grave.

Se recomienda tener precaución especial en los pacientes con asma severa aguda, ya que este padecimiento puede verse potenciado por el tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides o diuréticos, o cuando se presenta hipoxia. En dichas situaciones, es recomendable vigilar las concentraciones séricas de potasio.

Al igual que con otras terapias administradas por inhalación, se puede presentar broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato en las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse inmediatamente con alguna presentación alternativa, o con algún otro broncodilatador inhalado de acción rápida, si está disponible inmediatamente. La terapia con SALBUTAN Inhalador debe suspenderse, y si es necesario debe continuarse alguna otra terapia con un broncodilatador de acción rápida.

En caso de que una dosis previamente eficaz de SALBUTAN para inhalación no sea capaz de proporcionar un alivio durante un periodo de cuando menos tres horas, debe aconsejarse al paciente que busque asesoría médica con el fin de poder llevar a cabo cualesquier pasos adicionales que se requieran.

Se debe analizar la técnica de inhalación del paciente con el fin de asegurar una sincronización entre la atomización de aerosol y la aspiración del paciente. De esta forma se asegura una óptima entrega del fármaco a los pulmones.

Nuevas reacciones adversas:

A continuación se listan los efectos adversos por clase de sistema de órganos y frecuencia de incidencia. La frecuencia de incidencia se define como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$) y muy rara

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



(<1/10,000), con inclusión de casos aislados. Por lo general, los eventos comunes y muy comunes se determinaron a partir de los datos obtenidos de pruebas clínicas. Los eventos raros y muy raros generalmente se determinaron a partir de datos espontáneos.

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raros: Reacciones de hipersensibilidad, con inclusión de angioedema, urticaria, broncoespasmo, hipotensión y colapso.

Trastornos metabólicos y nutricionales

Raro: Hipopotasemia.

Hipopotasemia potencialmente grave que puede presentarse como resultado de la terapia con agonistas beta-2.

Trastornos del sistema nervioso

Comunes: Temblores, cefalea.

Muy raro: Hiperactividad.

Trastornos cardíacos

Común: Taquicardia.

No comunes: Palpitaciones

Muy raros: Arritmias cardíacas, con inclusión de fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístole.

Trastornos vasculares

Raro: Vasodilatación periférica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raro: Broncoespasmo paradójico.

Trastornos gastrointestinales

No comunes: Irritación de boca y garganta.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

No comunes: Calambres musculares.

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

- **Modificación de dosificación y grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de advertencias y precauciones**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Versión GDS28/ IPI10 de 15 de diciembre de 2020**
- **Información para prescribir versión GDS28/ IPI10 de 15 de diciembre de 2020**

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Nueva dosificación y grupo etario:

En la mayoría de los pacientes, la acción de la formulación SALBUTAN tiene una duración de 4 a 6 horas.

El uso más frecuente de agonistas beta-2 podría indicar un agravamiento del asma del paciente. Bajo estas condiciones, posiblemente se requiera reevaluar el plan terapéutico del paciente y, además, debe considerarse la administración de una terapia concomitante con corticoesteroides.

Debido a que pueden presentarse efectos adversos asociados con una dosificación excesiva, la dosis o la frecuencia de administración sólo deben aumentarse bajo supervisión médica.

La formulación SALBUTAN en Inhalador sólo debe administrarse por inhalación a través de la boca.

En aquellos pacientes que consideren difícil la manipulación de un inhalador presurizado de dosis medidas, puede emplearse un espaciador con la formulación SALBUTAN en Inhalador.

Los bebés y los niños pequeños que utilizan el inhalador SALBUTAN podrían verse beneficiados con el uso de un dispositivo espaciador pediátrico con una mascarilla (por ejemplo, el BABYHALER). (La declaración recomendada “por ejemplo, el BABYHALER sólo debe usarse en aquellos mercados donde el dispositivo espaciador Babyhaler esté disponible)

ALIVIO DE BRONCOESPASMO AGUDO

- **Adultos**
100 ó 200 microgramos.
- **Niños**
100 microgramos. Si se requiere, la dosis puede aumentarse a 200 microgramos.

PREVENCIÓN DE BRONCOESPASMO INDUCIDO POR ALÉRGENOS O EJERCICIO

- **Adultos**
200 microgramos administrados antes de la exposición o del ejercicio.
- **Niños**
100 microgramos administrados antes de la exposición o del ejercicio. Si se requiere, la dosis puede aumentarse a 200 microgramos.

TERAPIA CRÓNICA

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



- **Adultos**
Hasta 200 microgramos administrados 4 veces al día.
- **Niños**
Hasta 200 microgramos administrados 4 veces al día.

El uso requerido de la formulación SALBUTAN no debe exceder un régimen de dosificación de cuatro veces al día. La dependencia del uso suplementario, o un súbito incremento en la dosificación, son factores que indican un deterioro del asma

Nuevas contraindicaciones:

SALBUTAN se contraindica en aquellos pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. Las formulaciones no i.v. de SALBUTAN no deben utilizarse para el control de parto prematuro sin complicaciones o la amenaza de aborto.

Nuevas advertencias y precauciones:

Por lo general, en el tratamiento del asma debe seguirse un programa de dosis escalonadas; asimismo, se debe vigilar la respuesta del paciente, tanto clínicamente como con pruebas de función pulmonar.

El uso más frecuente de broncodilatadores de acción corta, en particular de agonistas beta- 2 para mitigar los síntomas asmáticos, indica un deterioro en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe reevaluarse el plan terapéutico del paciente.

El deterioro súbito y progresivo en el control del asma es potencialmente mortal, por lo que debe considerarse la iniciación de una terapia con corticoesteroides o, si el paciente ya se encuentra bajo alguna, una titulación ascendente en la misma. En aquellos pacientes considerados en riesgo, debe instituirse una vigilancia diaria del flujo espiratorio máximo.

La formulación SALBUTAN debe administrarse con precaución a los pacientes con tirototoxicosis.

La terapia con agonistas beta-2, administrados principalmente por nebulización o por vía parenteral, puede dar lugar a hipopotasemia potencialmente grave.

Se recomienda tener precaución especial en los pacientes con asma severa aguda, ya que este padecimiento puede verse potenciado por el tratamiento concomitante con derivados de la xantina, esteroides o diuréticos, o cuando se presenta hipoxia. En dichas situaciones, es recomendable vigilar las concentraciones séricas de potasio.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



Al igual que con otras terapias administradas por inhalación, se puede presentar broncoespasmo paradójico, con un aumento inmediato en las sibilancias después de la dosificación. Esto debe tratarse inmediatamente con alguna presentación alternativa, o con algún otro broncodilatador inhalado de acción rápida, si está disponible inmediatamente. La terapia con SALBUTAN Inhalador debe suspenderse, y si es necesario debe continuarse alguna otra terapia con un broncodilatador de acción rápida.

En caso de que una dosis previamente eficaz de SALBUTAN para inhalación no sea capaz de proporcionar un alivio durante un periodo de cuando menos tres horas, debe aconsejarse al paciente que busque asesoría médica con el fin de poder llevar a cabo cualesquier pasos adicionales que se requieran.

Se debe analizar la técnica de inhalación del paciente con el fin de asegurar una sincronización entre la atomización de aerosol y la aspiración del paciente. De esta forma se asegura una óptima entrega del fármaco a los pulmones.

Nuevas reacciones adversas:

A continuación se listan los efectos adversos por clase de sistema de órganos y frecuencia de incidencia. La frecuencia de incidencia se define como: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10,000$), con inclusión de casos aislados. Por lo general, los eventos comunes y muy comunes se determinaron a partir de los datos obtenidos de pruebas clínicas. Los eventos raros y muy raros generalmente se determinaron a partir de datos espontáneos.

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raros: Reacciones de hipersensibilidad, con inclusión de angioedema, urticaria, broncoespasmo, hipotensión y colapso.

Trastornos metabólicos y nutricionales

Raro: Hipopotasemia.

Hipopotasemia potencialmente grave que puede presentarse como resultado de la terapia con agonistas beta-2.

Trastornos del sistema nervioso

Comunes: Temblores, cefalea.

Muy raro: Hiperactividad.

Trastornos cardiacos

Común: Taquicardia.

No comunes: Palpitaciones

Muy raros: Arritmias cardiacas, con inclusión de fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y extrasístole.

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Trastornos vasculares
Raro: Vasodilatación periférica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Muy raro: Broncoespasmo paradójico.

Trastornos gastrointestinales
No comunes: Irritación de boca y garganta.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
No comunes: Calambres musculares.

Adicionalmente, la Sala le recuerda al interesado que la solicitud de modificación de indicaciones debe realizarse mediante el trámite correspondiente.

Siendo las 16:00 del día 25 de mayo de 2021, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

LISETH WILCHES BUITRAGO
GASECR

GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM044 V01 19/01/2018