

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 10 SEGUNDA PARTE

SESIÓN EXTRAORDINARIA - PRESENCIAL

28 DE ABRIL DE 2017

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.2. ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA
 - 3.12. ACLARACIONES
 - 3.16. UNIFICACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 7:30 horas se da inicio a la sesión extraordinaria - presencial de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, en la sala de Juntas del INVIMA, previa verificación del quórum:

Dr. Jorge Olarte Caro
 Dr. Jesualdo Fuentes González
 Dr. Manuel José Martínez Orozco
 Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
 Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
 Dr. Jose Gilberto Orozco Díaz

Secretaria Ejecutiva de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos
 Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

3. TEMAS A TRATAR

3.2. ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

3.2.1 EUTIROX® 100 µg TABLETAS

Expediente : 32602
 Radicado : 2016167235
 Fecha : 23/11/2016
 Interesado : Merck S.A.
 Fabricante : Merck KGaA

Composición: Cada tableta contiene 100mcg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora autorización de la composición del producto terminado (Excipientes) el cual se soporta con estudio de Bioequivalencia. Con esta modificación se incluyen ajustes en el proceso de manufactura, controles de proceso, metodología y especificaciones del producto terminado por alineación a monografía USP.

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

1. **Allegar soporte que demuestre que el centro que realizó el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad de referencia para la fase analítica, de acuerdo con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016.**
2. **Adjuntar CVL o CPP proveniente de la autoridad regulatoria francesa *ansm* (agence nationale de sécurité de médicament et des produits de santé) para el producto de 100 mcg.**
3. **Allegar archivo en Excel con los resultados concentración vs tiempo encontrados para los voluntarios.**
4. **Informar que los perfiles de disolución comparativos para la concentración de 100 mcg frente a la formulación anterior no cumplen con los criterios establecidos**

en la resolución 1124 de 2016, dado que los valores del factor de similitud están por debajo de 50.

3.2.2 EUTIROX 125 µg

Expediente : 206777
 Radicado : 2016174629
 Fecha : 06/12/2017
 Interesado : Merck S.A.
 Fabricante : Merck KGaA

Composición: Cada tableta contiene 125mcg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tableta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora autorización de la composición del producto terminado (Excipientes) el cual se soporta con estudio de Bioequivalencia. Con esta modificación se incluyen ajustes en el proceso de manufactura, controles de proceso, metodología y especificaciones de producto terminado por alineación a monografía USP.

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

1. Allegar soporte que demuestre que el centro que realizó el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad de referencia para la fase analítica, de acuerdo con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016.
2. Adjuntar CVL o CPP proveniente de la autoridad regulatoria francesa *ansm* (agence nationale de sécurité de médicament et des produits de santé) para el producto de 125 mcg.
3. Allegar archivo en Excel con los resultados concentración vs tiempo encontrados para los voluntarios.
4. Informar que los perfiles de disolución comparativos para la concentración de 125 mcg frente a la formulación anterior no cumplen con los criterios establecidos en la resolución 1124 de 2016, dado que los valores del factor de similitud están por debajo de 50.

3.2.3 EUTIROX ® 75 µg

Expediente : 206776
 Radicado : 2016165138
 Fecha : 21/11/2016
 Interesado : Merck S.A.
 Fabricante : Merck KGaA

Composición: Cada tableta contiene 75mcg de Levotiroxina Sódica

Forma farmacéutica: Tabletas

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora autorización de la composición del producto terminado (Excipientes) el cual se soporta con estudio de Bioequivalencia. Con esta modificación se incluyen ajustes en el proceso de manufactura, controles de proceso, metodología y especificaciones de producto terminado por alineación a monografía USP.

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

1. Allegar soporte que demuestre que el centro que realizó el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad de referencia para la fase analítica, de acuerdo con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016.
2. Adjuntar CVL o CPP proveniente de la autoridad regulatoria francesa *ansm* (agence nationale de sécurité de médicament et des produits de santé) para el producto de 75mcg.
3. Allegar archivo en Excel con los resultados concentración vs tiempo encontrados para los voluntarios.
4. Informar que los perfiles de disolución comparativos para la concentración de 75 mcg frente a la formulación anterior no cumplen con los criterios establecidos en la resolución 1124 de 2016, dado que los valores del factor de similitud están por debajo de 50.

3.2.4 EUTIROX 25 µg TABLETAS

Expediente : 19980015
 Radicado : 2016168976
 Fecha : 25/11/2016
 Interesado : Merck S.A.
 Fabricante : Merck KGaA

Composición: Cada tableta contiene 25 µg de Levotiroxina Sodica

Forma farmacéutica: Tabletas.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora Autorización de la composición del producto terminado (Excipientes) el cual se soporta con estudio de Bioequivalencia. Con esta modificación se incluyen ajustes en el proceso de manufactura, controles de proceso, metodología y especificaciones de producto terminado por alineación a monografía USP.

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

1. Allegar soporte que demuestre que el centro que realizó el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad de referencia para la fase analítica, de acuerdo con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016.
2. Adjuntar CVL o CPP proveniente de la autoridad regulatoria francesa *ansm* (agence nationale de sécurité de médicament et des produits de santé) para el producto de 25 mcg.
3. Allegar archivo en Excel con los resultados concentración vs tiempo encontrados para los voluntarios.
4. Informar que los perfiles de disolución comparativos para la concentración de 25 mcg frente a la formulación anterior no cumplen con los criterios establecidos en la resolución 1124 de 2016, dado que los valores del factor de similitud están por debajo de 50.

3.2.5 EUTIROX® 50 µg

Expediente : 19976365
 Radicado : 2016168948
 Fecha : 25/11/2017
 Interesado : Merck S.A.
 Fabricante : Merck KGaA

Composición: Cada tableta contiene 50mcg de Levotiroxina Sodica

Forma farmacéutica: Tabletas

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora autorización de la composición del producto terminado (Excipientes) el cual se soporta con estudio de Bioequivalencia. Con esta modificación se incluyen ajustes en el proceso de manufactura, controles de proceso, metodología y especificaciones de producto terminado por alineación a monografía USP.

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

1. Allegar soporte que demuestre que el centro que realizó el estudio se encuentra certificado o reconocido por una autoridad de referencia para la fase analítica, de acuerdo con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016.
2. Adjuntar CVL o CPP proveniente de la autoridad regulatoria francesa *ansm* (agence nationale de sécurité de médicament et des produits de santé) para el producto de 50 mcg.
3. Allegar archivo en Excel con los resultados concentración vs tiempo encontrados para los voluntarios.
4. Informar que los perfiles de disolución comparativos para la concentración de 50 mcg frente a la formulación anterior no cumplen con los criterios establecidos en la resolución 1124 de 2016, dado que los valores del factor de similitud están por debajo de 50.

3.2.6 EMTHEXATE 2.5 mg TABLETAS

Expediente : 19966223
 Radicado : 2016160708
 Fecha : 11/11/2016
 Interesado : Pharma S.A
 Fabricante : Teva Czech Industries SRO

Composición: Cada tableta contiene 2.5 mg de metotrexato

Forma farmacéutica: Tabletas

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio in vivo para el producto de la referencia.

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

1. **Allegar validación de la metodología analítica, prueba de solubilidad, prueba de permeabilidad. Tenga en cuenta que la concentración de 2.5 mg no es proporcional con la concentración de 10 mg por lo cual no podría optar a bioexención por proporcionalidad de dosis.**
2. **Justificar y soportar las razones por las cuales los parámetros farmacocinéticos $C_{máx}$, ABC_{0-t} y ABC_{0-inf} están por fuera del rango de aceptación de 90.00 - 111,11% establecido para un medicamento de estrecho margen terapéutico, como lo es el metotrexato.**
3. **Allegar el certificado de análisis incluyendo la prueba de potencia tanto para el producto test como para el de la referencia utilizados en el estudio. Recuerde que la diferencia máxima permitida entre los dos productos es de 5%.**
4. **Indicar las razones por las cuales dos de los sujetos enrolados no completaron el estudio.**
5. **Indicar el nombre del centro en el cual se desarrolló la fase clínica, estadística y analítica y allegar el soporte que demuestre que se encuentra certificado o reconocido por una autoridad sanitaria de referencia de acuerdo con lo establecido en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.**

6. **Allegar los respectivos soportes cromatográficos (mínimo 20%) de la validación del estudio in vivo, tanto para el método como para el sistema.**
7. **Justificar los reanálisis por razones farmacocinéticas y por razones de resultados por encima y debajo del límite aceptado, teniendo en cuenta que el reanálisis, la reinyección o la reintegración de las muestras por razones relacionadas con ajuste farmacocinético normalmente no son aceptables ya que esto puede afectar y sesgar los resultados del estudio.**
8. **Allegar información legible, debido a que varios de los folios y tablas son ilegibles.**

3.2.7 ANASTROZOL 1 mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 20039756
 Radicado : 2017012801
 Fecha : 02/02/2017
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.
 Fabricante : Salutas Pharma GMBH

Composición: Cada tableta contiene 1mg de Anastrozol

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de estudios de bioequivalencia y de biodisponibilidad, con el fin de renovar el Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

1. **Allegar CVL o CPP proveniente de una de las agencias de referencia establecidas en la Resolución 1124 de 2016.**
2. **Adjuntar en archivo de Excel los resultados concentración vs tiempo encontrados para los voluntarios sanos.**

3. Allegar soporte que demuestre que el centro que realizó el estudio se encontraba certificado/reconocido el momento de su realización por una agencia de referencia de acuerdo con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016.

4. Adjuntar mínimo 20% de los soportes cromatográficos correspondientes a las muestras de los voluntarios y de la validación de la metodología analítica. Por favor asegure su legibilidad ya que los que reposan en el expediente tienen una resolución tan baja que imposibilita su revisión.

3.2.8 PREDIAL® LEX 850 mg TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20039445
 Radicado : 2017014277
 Fecha : 06/02/2017
 Interesado : Laboratorios Silanes, S.A DE C.V.
 Fabricante : Laboratorios Silanes, S.A DE C.V.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 850mg de Metformina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de estudios de bioequivalencia y de biodisponibilidad, con el fin de renovar el Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

- 1. Adjuntar estudio de bioequivalencia in vivo frente al medicamento de referencia (Glucophage XR 850mg de Merck) ya que el estudio allegado fue realizado sin comparador.**
- 2. Allegar en archivo de Excel los datos concentración vs tiempo encontrados para los voluntarios del estudio.**
- 3. Adjuntar soporte que demuestre que el centro que realizó el estudio de BE en su fase clínica y analítica está certificado/reconocido por una autoridad de referencia de acuerdo con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016.**

4. Allegar la validación de la metodología analítica empleada en la cuantificación del principio activo junto con los soportes cromatográficos correspondientes.

3.2.9 METGLITAL LEX 850 mg/2 mg TABLETAS DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 20039128
 Radicado : 2017022743
 Fecha : 21/02/2017
 Interesado : Laboratorios Silanes, S.A De C.V.
 Fabricante : Laboratorios Silanes, S.A DE C.V.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 850mgd e Metformina Clorhidrato + 2mg de Glimепirida

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de estudios de bioequivalencia y de biodisponibilidad, con el fin de renovar el Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

- 1. Adjuntar estudio de bioequivalencia in vivo frente a los medicamentos de referencia (Glucophage XR 850mg de Merck y Amaryl 2mg de Sanofi Aventis) ya que el estudio allegado fue realizado sin comparador.**
- 2. Allegar en archivo de Excel los datos concentración vs tiempo encontrados para los voluntarios del estudio.**
- 3. Adjuntar soporte que demuestre que el centro que realizó el estudio de BE en su fase clínica y analítica está certificado/reconocido por una autoridad de referencia de acuerdo con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016.**
- 4. Allegar la validación de la metodología analítica empleada en la cuantificación del principio activo junto con los soportes cromatográficos correspondientes, asegurando su legibilidad.**

3.2.10 METGLITAL LEX 850/4 mg TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20046981
 Radicado : 2017024308
 Fecha : 23/02/2017
 Interesado : Laboratorios Silanes, S.A DE C.V.
 Fabricante : Laboratorios Silanes, S.A DE C.V.

Composición: Cada tableta de liberación prolongada contiene 850mg de Metformina Clorhidrato + 4mg de Glimepirida

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de estudios de bioequivalencia y de biodisponibilidad, con el fin de renovar el Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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

1. Adjuntar estudio de bioequivalencia in vivo frente a los medicamentos de referencia (Glucophage XR 850mg de Merck y Amaryl 4mg de Sanofi Aventis) ya que el estudio allegado fue realizado sin comparador.
2. Allegar en archivo de Excel los datos concentración vs tiempo encontrados para los voluntarios del estudio.
3. Adjuntar soporte que demuestre que el centro que realizó el estudio de BE en su fase clínica y analítica está certificado/reconocido por una autoridad de referencia de acuerdo con lo establecido en la Resolución 1124 de 2016.
4. Allegar la validación de la metodología analítica empleada en la cuantificación del principio activo junto con los soportes cromatográficos correspondientes, asegurando su legibilidad.

3.2.11 ABIRASUN

Expediente : 20120942
 Radicado : 2016183297
 Fecha : 20/12/2016
 Interesado : Química Fina S.A.
 Fabricante : Sun Pharmaceutical Industries Ltd.

Composición: Cada tableta contiene 250mg de Abiraterona

Forma farmacéutica: Tableta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios de Bioequivalencia para el producto de la referencia.

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

3.2.12 RAGIPAX

Expediente : 20120363
 Radicado : 2016178446
 Fecha : 13/12/2016
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
 Fabricante : Lacer, S.A.

Composición: Cada tableta contiene 1mg de Rasagilina

Forma farmacéutica: Tableta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación del estudio de Bioequivalencia para el producto de marca Ragipax 1mg Tabletas, tomando como referencia el producto Azilect® 1 mg tabletas.

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

1. Aclarar los resultados presentados por cuanto no es claro si corresponde a los resultados de los estudios posprandiales o en ayuno
2. Justificar el comportamiento tan diferente del producto de la referencia y el producto test, de la figura 2 del sujeto 40 (folio 1151).
3. Allegar documento que sustente aprobación del centro para realizar los estudios de Bioequivalencia y biodisponibilidad e informar si ha sido reconocido por Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y sus países miembros, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), Departamento Federal de Canadá (Health Canada), la Agencia Farmacéutica y de Dispositivos Médicos de Japón (PMDA), la Agencia Médica Suiza (Swiss Medic) y la Administración de Bienes Terapéuticos de Australia (TGA).
4. Aclarar el dato 96.7% reportado en la tabla 4.3 en el folio 1456 donde se establece no ser mayor de 20% el valor máximo.
5. Aclarar por qué tiene diferentes tiempos de integración en el análisis.
6. Allegar completa la validación, ya que no se evidencia el comportamiento de analito frente a diferentes agentes degradantes, ni con el anticoagulante, ni a las diferentes temperaturas que es sometidas las muestras.
7. Allegar autorización a Laboratorios Biopas S.A. para presentar los estudios de Bioequivalencia

3.2.13. FLUTAMIDA 250 MG TABLETAS

Expediente : 20121572
 Radicado : 2016187969
 Fecha : 27/12/2017
 Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S
 Fabricante : Blau Farmacéutica S.A.

Composición: Cada tableta contiene 250mg de Flutamida

Forma farmacéutica: Tableta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación los estudios de Bioequivalencia para el producto de la referencia.

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

3.2.14. MYFORTIC® COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES 360 MG

Expediente : 19934076
 Radicado : 2017023610
 Fecha : 22/02/2017
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.
 Fabricante : Novartis Pharma Produktions GmbH

Composición: Cada tableta cubierta contiene 360mg de Micofenolato sódico equivalente a Ácido Micofenólico

Forma farmacéutica: Tabletas

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los perfiles de disolución para proceder con la aprobación de Adición de fabricante para el producto Myfortic® comprimidos gastrorresistentes 360mg.

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

3.2.15. MYFORTIC® COMPRIMIDOS GASTRORRESISTENTES 180 MG

Expediente : 19934077
 Radicado : 2017023607
 Fecha : 22/02/2017
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.
 Fabricante : Novartis Pharma Produktions GmbH

Composición: Cada tableta contiene 180mg de sodio Micofenolato equivalente a Ácido Micofenólico

Forma farmacéutica: Tableta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de perfiles de Disolución para proceder con la aprobación de adición de fabricante para el producto Myfortic® Comprimidos gastroresistentes 180 mg.

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

3.2.16. TAMSULOSINA XR 0,4mg

Expediente : 20111463
 Radicado : 2016086672 / 2017007594
 Fecha : 24/01/2017
 Interesado : Procaps S.A.
 Fabricante : Macleods pharmaceuticals Limited

Composición: Cada cápsula dura de liberación prolongada contiene 0.4mg de Tamsulosina Clorhidrato.

Forma farmacéutica: Cápsula dura de liberación prolongada

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas funcionales de la hiperplasia prostática benigna.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a otros componentes del producto. Antecedentes de hipotensión ortostática. Insuficiencia hepática severa. No se debe administrar junto con inhibidores potentes del CYP3a4, por ejemplo, ketoconazol.

Advertencias:

Durante el tratamiento con Tamsulosina 0.4 mg, al igual que con otros bloqueantes alfa-1, se puede presentar una reducción en la presión arterial en casos individuales durante el tratamiento, lo que en casos muy raros puede llevar al síncope. A los primeros signos de hipotensión ortostática (mareo, vértigo, sensación de inestabilidad) es conveniente que el paciente se siente o acueste hasta que los síntomas hayan desaparecido.

Antes de iniciar el tratamiento con Tamsulosina 0,4 mg se debe examinar al paciente para excluir la presencia de otras condiciones que pueden causar los mismos síntomas que la hiperplasia prostática benigna. Se debe realizar un examen digital rectal y, en caso necesario, determinación del antígeno específico de próstata (PSA) antes del tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo. Se debe encarar con precaución este tratamiento en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina de < 10

ml/min) ya que no se ha estudiado en estos pacientes. En algunos casos en pacientes tratados con tamsulosina se ha observado el síndrome de iris flácido intraoperatorio (IFIS [Intraoperative Floppy Iris Syndrome]: variante del síndrome de pupila pequeña) durante cirugía de cataratas y glaucoma. El IFIS puede aumentar el riesgo de complicación ocular durante la cirugía y posteriormente. La interrupción del tratamiento durante 1-2 semanas previas a la cirugía de cataratas o glaucoma se considera beneficiosa, pero el beneficio aún no se ha determinado. También se ha informado la presencia de IFIS en pacientes que habían interrumpido el tratamiento con tamsulosina mucho antes de la cirugía. No se recomienda el comienzo del tratamiento con tamsulosina en pacientes que van a someterse a una cirugía de cataratas o glaucoma. Durante la evaluación prequirúrgica los cirujanos y los equipos de oftalmólogos deben analizar si los pacientes programados para esa cirugía están o estuvieron en tratamiento con tamsulosina con el objeto tomar las medidas adecuadas para controlar el IFIS durante la cirugía. Se debe tener prudencia al combinar clorhidrato de tamsulosina con los inhibidores moderados del CYP3A4, como eritromicina

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016014871 emitido mediante Acta No. 26 de 2016, con el fin de continuar con la aprobación del estudio clínico y perfiles de disolución para el producto de la referencia.

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

3.2.17. VAROXRED TAB 10 MG

Expediente : 20121065
 Radicado : 2016184061
 Fecha : 20/12/2017
 Interesado : Dr. Reddy's Laboratories S.A.S.
 Fabricante : Dr. Reddy's Laboratories Ltd

Composición: Cada tableta contiene 10mg de Ribaroxaban

Forma farmacéutica: Tableta

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los estudios farmacocinéticos (incluyendo estudios in-vivo y estudios in-vitro), adicionalmente solicita la aprobación de inserto e información para prescribir allegado mediante radicado No. 2016184061, para el producto de la referencia.

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

3.2.18. GLIVEC® 400 mg COMPRIMIDO CON CUBIERTA PELICULAR

Expediente : 19939438
 Radicado : 2016187141
 Fecha : 26/12/2017
 Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición: Cada comprimido contiene 400mg de Imatinib

Forma farmacéutica: Comprimido con película pelicular

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la información que soporta la bioequivalencia que ya fue aprobada por el INVIMA.

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

3.2.19. DOLENCAR 75 mg CÁPSULAS DURAS DOLENCAR 150 mg CÁPSULAS DURAS DOLENCAR 300 mg CÁPSULAS DURAS

Expediente : 20107893 / 20107917 / 20107919
 Radicado : 2016063065 / 2016172934
 Fecha : 01/12/2016
 Interesado : Arias Fajardo Abogados

Composición:

Cada capsula dura contiene 75mg de Pregabalina
 Cada capsula dura contiene 150mg de Pregabalina
 Cada capsula dura contiene 300mg de Pregabalina

Forma farmacéutica: Cápsulas duras

Indicaciones: Dolencar pertenece a un grupo de medicamentos que se utilizan para el tratamiento de la epilepsia y del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en adultos.

Epilepsia: la pregabalina se utiliza en el tratamiento de ciertas clases de epilepsia (crisis parciales con o sin generalización secundaria) en adultos. Su médico le recetará pregabalina para tratar la epilepsia cuando su tratamiento actual no controle la enfermedad. Usted debe tomar pregabalina añadida a su tratamiento actual. Pregabalina no se debe administrar solo, sino que siempre debe utilizarse en combinación con otros tratamientos antiepilépticos.

Trastorno de ansiedad generalizada: Dolencar se utiliza en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Los síntomas del TAG son una ansiedad y preocupación excesivas y prolongadas que resultan difíciles de controlar. El TAG también puede producir inquietud o sensación de excitación o nerviosismo, sentirse fatigado (cansado) fácilmente, tener dificultad para concentrarse o quedarse con la mente en blanco, irritabilidad, tensión muscular o alteración del sueño. Esto es diferente del estrés y tensiones de la vida cotidiana.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 de la ficha técnica.

Advertencias: Pacientes diabéticos

De acuerdo a la práctica clínica actual, ciertos pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con pregabalina, pueden precisar un ajuste de los medicamentos hipoglucemiantes.

Reacciones de hipersensibilidad

Durante el periodo post-comercialización se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo casos de angioedema. Si aparecen síntomas de angioedema, como son tumefacción facial, perioral o de las vías respiratorias superiores, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con pregabalina.

Mareos, somnolencia, pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental

El tratamiento con pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población de edad avanzada. Asimismo se han notificado, durante el periodo post-comercialización, casos de pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental. Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los potenciales efectos del medicamento.

Efectos relacionados con la visión

En ensayos clínicos controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con pregabalina, en comparación con aquellos tratados con placebo, notificó visión borrosa que en la mayoría de los casos se resolvió al continuar con el tratamiento. En los ensayos clínicos en los que se llevaron a cabo pruebas oftalmológicas, la incidencia de

disminución de la agudeza visual y alteración del campo visual fue mayor en pacientes tratados con pregabalina que en aquellos tratados con placebo; la incidencia de cambios fundoscópicos fue mayor en pacientes tratados con placebo.

Durante el periodo post-comercialización también se han notificado reacciones adversas visuales incluyendo pérdida de visión, visión borrosa u otros cambios de agudeza visual, muchos de los cuales fueron transitorios. La suspensión del tratamiento con pregabalina puede resolver o mejorar estos síntomas visuales.

Insuficiencia renal

Se han notificado casos de insuficiencia renal, de los cuales algunos revirtieron con la interrupción del tratamiento con pregabalina.

Retirada de la medicación antiepiléptica concomitante

No hay datos suficientes que permitan suprimir la medicación antiepiléptica concomitante, tras alcanzar el control de las crisis con pregabalina en el tratamiento combinado, para lograr la monoterapia con pregabalina.

Síntomas de retirada

En algunos pacientes se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina tanto a corto como a largo plazo. Se han mencionado los siguientes acontecimientos: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor, convulsiones, hiperhidrosis y mareos, sugestivos de dependencia física. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento.

Durante el tratamiento con pregabalina, o al poco tiempo de interrumpir el tratamiento con pregabalina, pueden aparecer convulsiones, incluyendo estatus epiléptico y convulsiones de tipo gran mal.

Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo, los datos sugieren que la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada pueden estar relacionadas con la dosis.

Insuficiencia cardíaca congestiva

Durante la experiencia post-comercialización se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva en algunos pacientes en tratamiento con pregabalina. Estas reacciones se observan sobre todo en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) con función cardiovascular comprometida. Pregabalina debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes. Estas reacciones pueden revertir tras la suspensión del tratamiento.

Pensamientos y comportamientos suicidas

Se han notificado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en distintas indicaciones. Un metanálisis de

ensayos clínicos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos, ha mostrado también un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo por el que se produce este riesgo, y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento del riesgo con pregabalina.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas, y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten a su médico si aparecen pensamientos y comportamientos suicidas.

Disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior

Durante el periodo post-comercialización se han notificado casos relacionados con la disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior (ej. obstrucción intestinal, íleo paralítico, estreñimiento) al administrarse pregabalina conjuntamente con medicamentos con potencial para producir estreñimiento, como los analgésicos opioides. En caso de que se vayan a administrar en combinación pregabalina y opioides, debe considerarse la utilización de medidas para evitar el estreñimiento (especialmente en mujeres y pacientes de edad avanzada).

Uso incorrecto, potencial de abuso o dependencia

Se han notificado casos de uso incorrecto, abuso o dependencia. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias, y los pacientes han de ser monitorizados para detectar síntomas de uso incorrecto, abuso o dependencia con pregabalina (se han notificado casos de tolerancia, aumento de la dosis, búsqueda compulsiva de drogas).

Encefalopatía

Se han notificado casos de encefalopatía, mayoritariamente en pacientes con enfermedades subyacentes que podrían haber provocado la encefalopatía.

Intolerancia a la lactosa

Dolencar contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mal absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016012845, emitido mediante Acta No. 22 de 2016, numeral 3.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los estudios clínicos y perfiles de disolución para el registro en trámite de Dolencar, adicionalmente solicita la aprobación del inserto allegado mediante Radicado No. 2016172934, para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto, por cuanto requiere de mayor estudio por parte de la Sala

3.2.20. RABICID 20

Expediente : 20110163
 Radicado : 2016071743 / 2016187483
 Fecha : 27/12/2016
 Interesado : RB Pharmaceuticals S.A.S.
 Fabricante : Alkem Laboratories LTD

Composición: Cada tableta de liberación retardada contiene 20mg de Rabeprazol sódico.

Forma farmacéutica: Tabletas de Liberación Retardada.

Indicaciones:

Curación de GERD erosivo o ulcerativo en adultos

El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, se indica para el tratamiento a corto plazo (4 a 8 semanas) en la curación y el alivio sintomático de la enfermedad de reflujo gastroesofágico erosivo o ulcerativo (GERD). Para aquellos pacientes que no se han curado luego de 8 semanas de tratamiento, pueden considerarse 8 semanas adicionales de tabletas de rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada

Mantenimiento de la curación de GERD erosivo o ulcerativo en adultos

El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, se indica para mantener la curación y la reducción en la tasa de recurrencia de los síntomas de acidez en pacientes con enfermedad de reflujo gastroesofágico erosivo o ulcerativo (Mantenimiento de GERD). Los estudios controlados no se extienden más allá de 12 meses.

Tratamiento de los síntomas de GERD en adultos

El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, se indica para el tratamiento de la acidez diurna y nocturna y de otros síntomas asociados con el GERD en adultos por hasta cuatro semanas.

Curación de úlceras duodenales en adultos

El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, se indica para el tratamiento a corto plazo (hasta 4 semanas) en la curación y alivio sintomático de úlceras duodenales. La mayoría de los pacientes sanan dentro de 4 semanas.

Erradicación de Helicobacter pylori para reducir el riesgo de recurrencia de úlceras duodenales en adultos

El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, en combinación con la amoxicilina y la claritromicina como parte de un régimen de tres medicamentos, es indicado para el tratamiento de pacientes con infección por *H. pylori* y enfermedad de úlcera duodenal (activa o sufrida en los 5 años anteriores) para erradicar el *H. pylori*. Se ha demostrado que la erradicación del *H. pylori* reduce el riesgo de recurrencia de úlcera duodenal.

En los pacientes en los que fracasa la terapia debe hacerse una prueba de susceptibilidad. Si se demuestra resistencia a la claritromicina o no es posible la prueba de susceptibilidad, debe instituirse una terapia antimicrobiana alternativa.

Tratamiento de condiciones hipersecretorias patológicas en adultos, incluyendo el síndrome Zollinger-Ellison

El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, se indica para el tratamiento a largo plazo de las condiciones hipersecretorias patológicas, incluyendo el síndrome Zollinger-Ellison.

Tratamiento a corto plazo de los síntomas de GERD en pacientes adolescentes de 12 años de edad y mayores

El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, se indica para el tratamiento de síntomas de GERD en pacientes adolescentes de 12 años de edad y mayores por 8 semanas.

Tratamiento de GERD en pacientes pediátricos de 1 a 11 años de edad

El rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada, se indica en niños de 1 a 11 años de edad por hasta 12 semanas.

Contraindicaciones: El rabeprazol se contraindica en pacientes con hipersensibilidad conocida al rabeprazol, benzimidazoles sustituidos o a cualquier componente de la fórmula. Las reacciones de hipersensibilidad pueden incluir anafilaxis, choque anafiláctico, angioedema, broncoespasmo, nefritis intersticial aguda, y urticaria.

Advertencias:

Presencia de malignidad gástrica

La respuesta sintomática a la terapia con rabeprazol no precluye la presencia de malignidad gástrica.

Los pacientes que se recuperaron de GERD fueron tratados por hasta 40 meses con rabeprazol y monitoreados con serias biopsias gástricas. Los pacientes sin infección por *H. pylori* (221 de 326 pacientes) no tuvieron cambios patológicos clínicamente importantes en la mucosa gástrica. Los pacientes con infección por *H. pylori* en la línea base (105 de 326 pacientes) tuvieron inflamación leve a moderada en el cuerpo gástrico o inflamación leve en el antro gástrico. Los pacientes con niveles leves de infección o inflamación del cuerpo gástrico tendieron a cambiar a moderada, mientras que aquellos

de niveles moderados en la línea base tendieron a seguir estables. Los pacientes con niveles leves de inflamación o infección del antro gástrico tendieron a permanecer estables. En la línea base, el 8% de los pacientes tuvieron atrofia de las glándulas en el cuerpo gástrico y 15% tuvo atrofia en el antro gástrico. En el punto final, el 15% de los pacientes tuvo atrofia de las glándulas en el cuerpo gástrico y 11% tuvo atrofia en el antro gástrico. Aproximadamente el 4% de los pacientes tuvo metaplasia intestinal en algún momento durante el seguimiento, pero no se observaron cambios consistentes.

Uso concomitante con warfarina

Las interacciones en estado estable de rabeprazol y warfarina no han sido adecuadamente evaluadas en los pacientes. Ha habido reportes de elevación del índice internacional normalizado (INR, por sus siglas en inglés) - INR y tiempo de protrombina en los pacientes que recibieron un inhibidor de la bomba de protones y warfarina concomitantemente. Los incrementos del INR y el tiempo de protrombina pueden ocasionar sangrado anormal e incluso la muerte. Los pacientes tratados concomitantemente con una bomba inhibidora de protones y warfarina podrían necesitar ser monitoreados por elevaciones en INR y el tiempo de protrombina.

Nefritis intersticial aguda

Se ha observado nefritis intersticial aguda en pacientes que toman inhibidores de la bomba de protones (PPI por sus siglas en inglés) incluyendo el rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada. La nefritis intersticial aguda puede ocurrir en cualquier momento durante la terapia con PPI y se atribuye generalmente a una reacción de hipersensibilidad idiopática. Debe discontinuarse el uso del rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada si se desarrolla nefritis intersticial aguda.

Deficiencia de cianocobalamina (vitamina B-12)

El tratamiento diario con cualquier medicamento supresor de ácidos por un largo período de tiempo (más de 3 años por ejemplo) puede ocasionar la malabsorción de cianocobalamina (vitamina B-12) causada por hipo o aclohidria. Se ha reportado la ocurrencia de raros casos de deficiencia de cianocobalamina en la literatura. Este diagnóstico debe ser considerado si son observados los síntomas clínicos consistentes con déficit de cianocobalamina.

Diarrea asociada al clostridium difficile

Estudios observacionales publicados sugieren que la terapia con PPI, como el rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada puede asociarse con un riesgo elevado de diarrea asociada al Clostridium difficile, especialmente en pacientes hospitalizados. Este diagnóstico debe considerarse para diarrea que no mejora. Los pacientes deben usar la dosis más baja y la duración más corta de la terapia con PPI apropiada para la condición que se esté tratando. Se ha reportado diarrea asociada al Clostridium difficile (CDAD) con el uso de todos los agentes antibacteriales.

Fractura ósea

Varios estudios observacionales en adultos publicados sugieran que la terapia con PPI puede estar asociada con un incremento en el riesgo por fracturas de cadera, muñeca o espina relacionadas con osteoporosis. El riesgo de fractura se incrementó en pacientes que recibieron altas dosis, definidas como múltiples dosis diarias, y una terapia con PPI prolongada (un año o más). Los pacientes deben usar la dosis más baja y la duración más corta de la terapia con PPI apropiada para la condición que se esté tratando. Los pacientes en riesgo de fracturas relacionadas con osteoporosis deben ser manejados de acuerdo a lo establecido por las directrices de tratamiento establecidas.

Hipomagnesemia

La hipomagnesemia, sintomática y asintomática, ha sido reportada raramente en pacientes tratados con PPI por lo menos por 3 meses, o un año en la mayoría de los casos. Los eventos adversos serios incluyen tetania, arritmia, y convulsiones. En la mayoría de los pacientes, el tratamiento de la hipomagnesemia requiere reposición del magnesio y discontinuación del PPI. Para pacientes a los que les espera un tratamiento prolongado o que toman PPI con medicamentos tales como digoxina o medicamentos que puedan causar hipomagnesemia (diuréticos por ejemplo), los profesionales del cuidado de la salud pueden considerar monitorear los niveles de magnesio antes del tratamiento con PPI y periódicamente.

Uso concomitante de rabeprazol sódico tabletas de liberación retardada con metotrexato
La literatura sugiere que el uso concomitante de los PPI con metotrexato (primordialmente en altas dosis; ver información de prescripción del metotrexato) puede elevar y prolongar los niveles séricos de metotrexato y/o su metabolito, posiblemente ocasionando toxicidades por metotrexato. Cuando se administren altas dosis de metotrexato, debe considerarse un retiro temporal de los PPI en algunos pacientes

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016014455 emitido mediante Acta No. 25 de 2016, numeral 3.2.8, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación de Estudio de Bioequivalencia para el Rabeprazol Sódico Tabletas de Liberación Retardada por 20 mg (RABICID 20) perteneciente a Alkem Laboratories LTD., india; para solicitud de Registro Sanitario.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2016187483

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto, por cuanto requiere de mayor estudio por parte de la Sala.

3.2.21. IMUDAY

Expediente : 20109807
 Radicado : 2016067757 / 2017001874
 Fecha : 10/01/2017
 Interesado : Aruna Asesores Ltda.
 Fabricante : Cipla Ltd.

Composición: Cada Cápsula contiene 400mg de Imatinib

Forma farmacéutica: Cápsula.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Acta No. 2016013033 emitido mediante Acta No. 22 de 2016, numeral 3.2.14, con el fin de continuar con el proceso de aprobación del estudio clínico para el producto de la referencia.

Adicionalmente afirma que la bioequivalencia de las Cápsulas genéricas de mesilato de imatinib 400mg de Cipla, se demostró mediante un estudio farmacocinético crossover de dosis única in vivo (estudio n° 1618) en condiciones postprandiales.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto, por cuanto requiere de mayor estudio por parte de la Sala.

3.2.22. METFORMIA HCL 850mg TABLETAS

Expediente : 20097595
 Radicado : 2015109694 / 2016020552
 Fecha : 19/02/2016
 Interesado : Coaspharma S.A.S.
 Fabricante : Coaspharma S.A.S

Composición: Metformina Hcl 850mg/Tab

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Antihiper glucemiante Oral

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, alcoholismo crónico o agudo, embarazo, insuficiencia renal, hepática y/o cardiovascular. Anorexia, náuseas y diarrea. Su uso requiere chequeo periódico de lactato sanguíneo.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016000411, emitido mediante Acta No. 23 de 2015, numeral 3.2.11, con el fin de continuar con el proceso de aprobación para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 23 de 2015, numeral 3.2.11., la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el estudio de la referencia por cuanto el estudio in vivo no es aceptable teniendo en cuenta que realiza la comparación con datos de literatura.

Adicionalmente, si bien es cierto, el principio activo metformina pertenece al grupo III en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica por lo que podría optar a bioxención, los perfiles de disolución comparativos no son aceptables porque el porcentaje de disolución es inferior al 85% a los 30 minutos. Lo anterior de acuerdo con lo establecido en el numeral 10.1.2 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.

Por último, la información de la validación no es suficiente por cuanto no allegan los cronogramas de soporte para los ensayos y el parámetro de selectividad no está completa.

3.12. ACLARACIONES

3.12.1. AMPHOLIP® 50 mg/10 mL AMPHOLIP® 100 mg /20 mL

Expediente : 20081868 / 20081871
Radicado : 2016010849 / 2016010852

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 13 de 2016 numeral 3.13.23., en el sentido de indicar que las Precauciones y Advertencias aprobadas son las siguientes:

Nuevas Precauciones:

- **Carcinogenicidad:** no se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de amphotilip.
- **Mutagenicidad:** no se encontraron efectos mutagénicos en el ensayo de mutación bacteriana inversa, ensayo de mutación avanzada de linfoma de ratón, ensayo de aberración cromosómica en células CHO, o en el ensayo en vivo en micronúcleo de ratón.
- **Embarazo/reproducción:**
Fertilidad: no se encontró ningún impacto sobre la fertilidad en estudios realizados en ratas machos y hembras de hasta 0.32 veces la dosis humana recomendada, basada en el área superficial corporal.
- **Embarazo:** No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos.
Estudios en ratas y conejos con dosis de hasta 0.64 veces la dosis humana recomendada, basada en el área superficial corporal, no han revelado ningún daño en el feto.
- **FDA Embarazo categoría B**
- **Lactancia:** No se conoce si Amphotilip se distribuye en la leche materna. Debido al potencial de serios efectos adversos en los bebés lactantes, se debe decidir entre suspender la lactancia o discontinuar la aplicación de amphotilip
- **Pediatría:** Ciento once niños de 16 años de edad o menos, han sido tratados con amphotilip. No se ha reportado ningún acontecimiento adverso serio o inesperado.
- **Geriatría:** Cuarenta y nueve pacientes de 65 años de edad o más, han sido tratados con Amphotilip. No se ha reportado ningún acontecimiento adverso serio o inesperado.

Nuevas Advertencias:

- **Antes de usar esta medicación:**
- **Condiciones que afectan su uso, especialmente:**
- **Hipersensibilidad a la Amfotericina B.**

3.12.2. COPAXONE® GLATIRAMERO

Expediente : 19995178
Radicado : 2007077126

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 08 de 2008, numeral 2.1.1.4, en el sentido de aclarar que la composición del producto de la referencia es: Cada jeringa prellenada de 1 mL contiene 20 mg de Glatiramero Acetato y no como aparece en el Acta mencionada. Adicionalmente se ratifica su inclusión en Norma Farmacológica 19.18.0.0.N100.

3.12.3. SPECTRACEF® 200 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS SPECTRACEF® 400 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20114975
Radicado : 2016130312

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2016 numeral 3.1.1.5., en el sentido de indicar que la información aprobada para los productos de la referencia es la que se sigue a continuación:

Composición:

- Spectracef® 200mg: Cada Comprimido Recubierto contiene 200mg de Cefditoren correspondientes a 245,1 mg de Cefditoren Pivoxil.
- Spectracef® 400mg: Cada comprimido Recubierto 400mg de Cefditoren correspondientes a 490.2mg de Cefditoren Pivoxil.

Forma Farmacéutica: Comprimidos Recubiertos

Indicaciones:

Agente de segunda o tercera línea en el tratamiento de:

Faringoamigdalitis aguda.

Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos, tales como celulitis, heridas infectadas, abscesos, foliculitis, impétigo y forunculosis.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo, otra cefalosporina o alguno de los excipientes.
- En pacientes con hipersensibilidad a la caseína, deberá tenerse en cuenta que este medicamento contiene caseinato de sodio.
- Alergia reciente y/o reacción de hipersensibilidad grave a penicilina o a cualquier otro principio activo beta-lactámico.
- Al igual que otros fármacos productores de pivalato, Cefditoren Pivoxil está contraindicado en casos de deficiencia primaria de carnitina.

Embarazo

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. No existen datos suficientes sobre la utilización de Cefditoren en mujeres embarazadas.

Lactancia

No se dispone de datos suficientes que permitan descartar la presencia de Cefditoren en la leche materna. Por tanto, no se recomienda la administración de Spectracef® durante la lactancia.

Precauciones y Advertencias:

Antes de instaurar la terapia con Cefditoren, se debe solicitar información para determinar si el paciente ha tenido reacciones de hipersensibilidad anteriores al Cefditoren, cefalosporinas, penicilinas, u otro principio activo beta- lactámico.

Cefditoren debe administrarse con precaución en pacientes que hayan tenido algún tipo de reacción de hipersensibilidad a penicilina o cualquier otro principio activo beta-lactámico.

Se ha detectado diarrea asociada a antibióticos, colitis y colitis pseudomembranosa con el uso de Cefditoren. Estos diagnósticos deberán ser tenidos en cuenta en cualquier paciente que desarrolle diarrea durante o en un breve período de tiempo tras el tratamiento.

Cefditoren debe ser suspendido si durante el tratamiento aparece diarrea grave y/o diarrea sanguinolenta, instaurando un tratamiento sintomático adecuado.

Cefditoren debe ser utilizado con precaución en individuos con historial de enfermedad gastrointestinal, particularmente colitis.

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, la concentración y duración de la exposición al Cefditoren se incrementa. Por esta razón, la dosis total diaria debe reducirse cuando Cefditoren se administra a pacientes con

insuficiencia renal aguda o crónica, de moderada a grave para evitar posibles consecuencias clínicas, tales como convulsiones.

Los antibióticos cefalosporínicos se deben administrar con precaución en pacientes que estén recibiendo tratamiento concomitante con principios activos nefrotóxicos, como antibióticos aminoglucósidos o potentes diuréticos (como la furosemida), ya que estas combinaciones pueden tener un efecto indeseable sobre la función renal y se han asociado con ototoxicidad.

El uso prolongado de Cefditoren puede dar lugar a un sobre crecimiento de microorganismos no sensibles, como Enterococo y Candida spp

Durante el tratamiento con cefalosporinas puede producirse un descenso en la actividad de la protrombina. Por tanto, el tiempo de protrombina debería monitorizarse en pacientes de riesgo tales como pacientes con insuficiencia hepática o renal o pacientes que están tratados con terapia anticoagulante.

La administración de profármacos de pivalato se ha asociado con la disminución en plasma de la concentración de carnitina. Sin embargo, estudios clínicos concluyeron que la disminución de carnitina asociada con la administración de Cefditoren Pivoxil no tenía efectos clínicos.

Spectracef® 400 mg comprimidos recubiertos con película contiene 1,14 mmoles (aprox. 26,2 mg) de sodio por dosis, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

La influencia de Spectracef® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Cefditoren Pivoxil puede causar mareos y somnolencia.

Déficit de carnitina inducido por este agente está asociado a encefalopatía

Debe incluir en advertencias el déficit de carnitina inducido por este agente está asociado a encefalopatía, la cual se incluye en el texto aceptado.

Reacciones Adversas:

En los ensayos clínicos aproximadamente 6.000 pacientes recibieron Cefditoren en dosis de 200 mg ó 400 mg dos veces al día hasta un máximo de 14 días. Aproximadamente el 24% de los pacientes comunicaron al menos una reacción adversa. En un 2,6% de los pacientes se interrumpió el tratamiento como consecuencia de las reacciones adversas.

Las reacciones adversas más comunes fueron las de tipo gastrointestinal. En la mayoría de los estudios, se observó aparición de diarrea en más del 10% de la totalidad de los pacientes y más frecuente con la dosis de 400 mg que con la de 200 mg dos veces al día. Las reacciones adversas observadas, comunicadas tanto en ensayos clínicos como en la experiencia post-comercialización se describen a continuación:

Sistema orgánico	Muy frecuentes (=1/10)	Frecuentes (=1/100, <1/10)	Poco frecuentes (=1/1.000, <1/100)	Raras (=1/10.000, <1/1.000)	No conocida(no Puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Exploraciones complementarias			Leucopenia, aumento de ALT	Prolongación del Tiempo de coagulación, aumento de AST, aumento de la fosfatasa alcalina, albuminuria, disminución del tiempo de tromboplastina, aumento de los niveles de LDH, y aumento de los niveles de creatinina.	Disminución de Carnitina en el suero
Trastornos cardiacos				Fibrilación auricular, Fallo cardiaco, síncope, taquicardia, extrasístole ventricular	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitosis, leucopenia	Eosinofilia, neutropenia, trombocitopenia, anemia hemolítica, linfadenopatía	Agranulocitosis
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Nerviosismo, mareos, insomnio, somnolencia, trastornos del sueño	Amnesia, descoordinación, hipertensión, meningitis, temblor	
Trastornos oculares				Ambliopía, trastorno ocular, dolor ocular, blefaritis	

Trastornos del oído y del laberinto				Tinnitus	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Faringitis, rinitis, sinusitis	Asma	Neumonía eosinofílica, neumonía intersticial
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Náuseas, dolor abdominal, dispepsia	Estreñimiento, flatulencia, vómitos, candidiasis oral, eructación, sequedad de boca, disgeusia	Estomatitis, úlceras bucales, colitis hemorrágica, colitis ulcerosa, hemorragia gastrointestinal, glositis, hipo, decoloración de la lengua	

Interacciones:

Antiácidos:

La administración simultánea de antiácidos conteniendo hidróxido de magnesio y aluminio y Cefditoren Pivoxil junto con comida produjo una disminución de la $C_{máx}$ y el AUC del 14% y 11% respectivamente. Se recomienda dejar transcurrir un periodo de 2 horas entre la administración de antiácidos y Cefditoren Pivoxil.

Antagonistas de los receptores H2:

La administración simultánea de famotidina por vía intravenosa y Cefditoren Pivoxil oral produjo una disminución de la $C_{máx}$ y el AUC de Cefditoren en un 27% y un 22% respectivamente. Por tanto, no se recomienda el uso concomitante de Cefditoren Pivoxil con antagonistas de los receptores H2.

Probenecid:

La administración simultánea de Cefditoren Pivoxil con probenecid reduce la excreción renal de Cefditoren, produciendo un aumento del 49% en la $C_{máx}$, del 122% en el AUC y del 53% en la semivida de eliminación.

Anticonceptivos orales:

La administración de Cefditoren Pivoxil no alteró las propiedades farmacocinéticas del anticonceptivo etinil estradiol. Cefditoren Pivoxil puede tomarse

simultáneamente en combinación con anticonceptivos oral es que contengan etinilestradiol.

Interacción con medicamentos/pruebas de laboratorio:

Las cefalosporinas pueden inducir falsos positivos en la prueba directa de Coombs, que puede interferir con pruebas cruzadas de compatibilidad sanguínea.

Pueden darse resultados falsos positivos en la determinación de glucosa en orina mediante métodos de reducción de cobre, pero no con los métodos enzimáticos.

Pueden obtenerse resultados falsos negativos con el método del ferrocianuro en la determinación de glucosa en sangre o plasma, por lo que se recomienda utilizar el método de la glucosa oxidasa o hexoquinasa para determinar los niveles de glucosa en sangre/plasma en pacientes que reciban Cefditoren Pivoxil.

Dosificación y Grupo Etario:

Grupo Etario: Hombres y/o Mujeres Mayores de 12 años:

La pauta posológica recomendada está en función de la gravedad de la infección, el estado basal del paciente y los microorganismos potencialmente implicados.

Posología

Adultos y adolescentes (mayores de 12 años):

- Faringoamigdalitis aguda: 200mg de Cefditoren cada 12 horas durante 10 días.
- Sinusitis maxilar aguda: 200mg de Cefditoren cada 12 horas durante 10 días.
- Exacerbación aguda de bronquitis crónica: 200mg de Cefditoren cada 12 horas durante 5 días.

Neumonía adquirida en la comunidad:

- En casos leves: 200mg de Cefditoren cada 12 horas durante 14 días.
- En casos moderados: 400mg de Cefditoren cada 12 horas durante 14 días.
- Infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos: 200mg cada 12 horas durante 10 días.

Pacientes de edad avanzada:

En pacientes de edad avanzada no se precisan ajustes de dosis, excepto en casos de deterioro avanzado de las funciones hepática y/o renal.

Insuficiencia renal:

No se precisa ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal de carácter leve. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de

creatinina 30-50ml/min) la dosis diaria total no debe superar 200mg de Cefditoren cada 12 horas. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30ml/min), se recomienda una dosis única de 200mg al día. No se ha determinado la dosis apropiada en pacientes sometidos a diálisis.

Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-PughA) a moderada (Child-PughB) no es necesario ajustar la dosis. En casos de insuficiencia grave (Child-Pugh C), no se dispone de datos que permitan hacer una recomendación de dosis.

Población pediátrica:

Spectracef® no está recomendado para su uso en niños menores de 12años. La experiencia en niños es limitada.

Forma de administración:

Los comprimidos deben ingerirse enteros con una cantidad suficiente de agua. Los comprimidos deben ser administrados con comidas.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 4.1.1.1.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el prospecto al concepto de esta Acta.

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

3.12.4. SEROXAT 20 mg TABLETAS

Expediente : 218588
Radicado : 2017001941

Concepto: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 08 de 2017 numeral 3.3.10, en el sentido de recomendar aprobar el inserto e información para prescribir versión GDS42/IPI29 de 21 de junio de 2016 para el producto de la referencia.

3.12.5. JADENU®90 mg TABLETAS RECUBIERTAS

**JADENU®180 mg TABLETAS RECUBIERTAS
JADENU® 360 mg TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20096377 / 20084962 / 20096376
Radicado : 2016185808 / 2016185805 / 2016185807

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 08 numeral 3.1.9.1., en el sentido de recomendar la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- **Modificación de Posología**
- **Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias**
- **Inserto para el usuario Ref.: NA de fecha de Distribución 17 de Octubre de 2016.**
- **Declaración sucinta (BSS) No. Ref.: NA de fecha de Distribución 17 de Octubre de 2016.**

Nueva dosificación:

Posología y Administración

Sobrecarga transfusional de hierro

Posología

Se recomienda iniciar el tratamiento con Jadenu después de la transfusión de unas 20 unidades de concentrado de eritrocitos (unos 100 ml/kg) o cuando la monitorización clínica indique la presencia de una sobrecarga crónica de hierro (p. ej., ferritina sérica > 1000 µg/l). Las dosis (en miligramos por kilogramo de peso corporal) deben calcularse y redondearse al tamaño más próximo de comprimido entero.

Los objetivos de la terapia quelante de hierro son la eliminación de la cantidad de hierro administrado en las transfusiones y, si procede, la reducción de la carga de hierro existente. La decisión de eliminar el hierro acumulado se tomará caso por caso, en función de los beneficios y los riesgos clínicos previsibles del tratamiento quelante.

Los comprimidos recubiertos de Jadenu constituyen una formulación que contiene una dosis adaptada de deferasirox y ofrece una mayor biodisponibilidad que la de los comprimidos dispersables de Exjade. Si el paciente viene recibiendo tratamiento quelante con Exjade y pasa a tomar Jadenu, la dosis de Jadenu deberá ser un 30% menor a la de Exjade, redondeada al tamaño más próximo de comprimido entero, como se muestra en la Tabla 3.

Dosis inicial

La dosis diaria inicial recomendada de Jadenu es de 14 mg/kg de peso corporal.

Si el paciente recibe más de 14 ml/kg de concentrado de eritrocitos al mes (> 4 unidades al mes en el caso de un adulto, aproximadamente) y si el objetivo es reducir la sobrecarga de hierro, considérese la posibilidad de administrar una dosis inicial diaria de 21 mg/kg.

Si el paciente recibe menos de 7 ml/kg de concentrado de eritrocitos al mes (< 2 unidades al mes en el caso de un adulto, aproximadamente) y si el objetivo es mantener la cantidad de hierro en el organismo, considérese la posibilidad de administrar una dosis diaria inicial de 7 mg/kg. Si el paciente ya está tratado adecuadamente con deferoxamina, se puede administrar una dosis inicial de Jadenu igual a un tercio de la dosis de deferoxamina como se muestra en las Tablas 1 y 3 (p. ej., un paciente que recibe 40 mg/kg al día de deferoxamina durante 5 días a la semana, o una dosis equivalente, podría pasar a recibir una dosis diaria inicial de 14 mg/kg al día de Jadenu).

Ajuste de la dosis

Se recomienda controlar a intervalos mensuales la ferritina sérica y, si es necesario, ajustar cada 3 a 6 meses la dosis de Jadenu, según la tendencia de las cifras de ferritina sérica. Los reajustes de la dosis se pueden realizar gradualmente a razón de 3,5 mg/kg a 7 mg/kg por vez y deberán adaptarse a los objetivos terapéuticos y la respuesta de cada paciente (mantenimiento o reducción de la carga de hierro). Si no se logra un control suficiente con dosis de 21 mg/kg (p. ej., si las concentraciones séricas de ferritina siguen por encima de los 2500 µg/l y no dan muestras de disminuir con el tiempo), puede plantearse la administración de hasta 28 mg/kg. Se desaconsejan las dosis superiores a los 28 mg/kg, pues apenas se tiene experiencia con dosis superiores a ese valor.

Si las concentraciones séricas de ferritina han alcanzado el valor deseado (que habitualmente oscila entre los 500 µg/l y los 1000 µg/l), se planteará la reducción gradual de la dosis a razón de 3,5 mg/kg o 7 mg/kg por vez a fin de mantener las concentraciones séricas de ferritina dentro del intervalo de valores deseados. Si la concentración de ferritina sérica se mantiene persistentemente por debajo de los 500 µg/l, se planteará la posibilidad de interrumpir el tratamiento. Como sucede con otros tratamientos quelantes de hierro, es posible que aumente el riesgo de toxicidad de Jadenu si se administran dosis demasiado altas a pacientes que tienen una carga de hierro baja o concentraciones séricas de ferritina levemente altas.

En la Tabla 1 se muestran las dosis recomendadas correspondientes a ambas formulaciones.

Tabla 1 Sobrecarga transfusional de hierro: dosis recomendadas

	Comprimidos dispersables de Exjade	Comprimidos recubiertos de Jadenu	Transfusiones	Ferritina sérica
Dosis inicial	20 mg/kg al día	14 mg/kg al día	Tras 20 unidades (sobre 100 ml/kg) de CE*	> 1000 µg/l
Dosis iniciales alternativas	30 mg/kg al día	21 mg/kg al día	> 14 ml/kg/mes de CE* (aprox. > 4 unidades/mes para un adulto)	
	10 mg/kg al día	7 mg/kg al día	< 7 ml/kg/mes de CE* (aprox. < 2 unidades/mes para un adulto)	
Para pacientes tratados adecuadamente con deferoxamina**	La mitad de la dosis de deferoxamina	Un tercio de la dosis de deferoxamina		
Escalones de ajuste (cada 3 a 6 meses)	Aumentar			> 2500 µg/l
	5 a 10 mg/kg al día Hasta 40 mg/kg al día	3,5 a 7 mg/kg al día Hasta 28 mg/kg al día		
	Reducir			
	5 a 10 mg/kg al día Cuando se alcanza el objetivo	3,5 a 7 mg/kg al día		500 a 1000 µg/l
Dosis máxima	40 mg/kg al día	28 mg/kg al día		
Considerar la suspensión del tratamiento				< 500 µg/l

*Concentrado de eritrocitos

**En la Tabla 3 se explica más detalladamente la conversión de dosis

Síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones (TNDT) Posología

Solamente debe instituirse el tratamiento quelante cuando existan indicios de sobrecarga de hierro (concentración hepática de hierro [CHH] ≥ 5 mg de hierro por gramo [Fe/g] de peso seco [p.s.] o ferritina sérica que no baja de 800 $\mu\text{g/l}$). Si no se determina la CHH, se recomienda precaución durante el tratamiento quelante a fin de reducir al mínimo el riesgo de quelación excesiva.

Los comprimidos recubiertos de Jadenu constituyen una formulación que contiene una dosis adaptada de deferasirox y ofrece una mayor biodisponibilidad que la de los comprimidos dispersables de Exjade. Si el paciente viene recibiendo tratamiento quelante con Exjade y pasa a tomar Jadenu, la dosis de Jadenu debe ser un 30% menor a la de Exjade, redondeada al tamaño más próximo de comprimido entero.

Dosis inicial

La dosis diaria inicial recomendada de Jadenu es de 7 mg/kg de peso corporal.

Ajuste de la dosis

Se recomienda vigilar la ferritina sérica una vez por mes. Cada 3 a 6 meses durante el tratamiento hay que considerar la posibilidad de aumentar la dosis a razón de 3,5 mg/kg a 7 mg/kg cada vez si la CHH es ≥ 7 mg Fe/g p.s., o la ferritina sérica no baja de 2000 $\mu\text{g/l}$ y no tiende a disminuir, siempre que el paciente tolere bien el medicamento. Se desaconsejan las dosis superiores a los 14 mg/kg, pues no se tiene experiencia con dichas dosis en los pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

Si no se ha determinado la CHH del paciente y la ferritina sérica es ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$, la dosis no debe sobrepasar los 7 mg/kg.

Si se ha aumentado la dosis a > 7 mg/kg, se recomienda reducirla a 7 mg/kg o menos cuando la CHH se reduzca a < 7 mg Fe/g p.s. o la ferritina sérica baje a ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$.

El tratamiento debe interrumpirse una vez que se haya logrado una concentración satisfactoria de hierro en el organismo (CHH < 3 mg Fe/g p.s. o ferritina sérica < 300 $\mu\text{g/l}$), y reanudarse cuando la vigilancia clínica indique la presencia de una sobrecarga crónica de hierro.

En la Tabla 2 se muestran las dosis recomendadas correspondientes a ambas formulaciones.

Tabla 2 Síndromes TNDT: dosis recomendadas

	Comprimidos dispersables de Exjade	Comprimidos recubiertos de Jadenu	Concentración hepática de hierro (CHH)*	Ferritina sérica
Dosis inicial	10 mg/kg al día	7 mg/kg al día	≥ 5 mg Fe/g p.s.	o > 800 µg/l
Escalones de ajuste (cada 3 a 6 meses)	Aumentar		≥ 7 mg Fe/g p.s.	o > 2000 µg/l
	5 a 10 mg/kg al día	3,5 a 7 mg/kg al día		
	Reducir		< 7 mg Fe/g p.s.	o ≤ 2000 µg/l
Dosis máxima	20 mg/kg al día	14 mg/kg al día		
	10 mg/kg al día	7 mg/kg al día	Sin determinar	y ≤ 2000 µg/l
Suspensión del tratamiento			< 3 mg Fe/g p.s.	o < 300 µg/l
Reanudación			si existen signos clínicos de una sobrecarga crónica de hierro	

*La CHH es el método preferido para la determinación de la sobrecarga de hierro

Sobrecarga transfusional de hierro y síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

En la Tabla 3 a continuación se muestra información sobre la conversión de dosis entre comprimidos dispersables, comprimidos recubiertos y deferoxamina.

Tabla 3 Conversión de dosis

Dosis de deferoxamina**	Dosis diaria de Exjade, comprimidos dispersables	Dosis diaria de Jadenu, comprimidos recubiertos
10 mg/kg	5 mg/kg	3,5 mg/kg
20 mg/kg	10 mg/kg	7 mg/kg
30 mg/kg	15 mg/kg	10,5 mg/kg
40 mg/kg	20 mg/kg	14 mg/kg
50 mg/kg	25 mg/kg	17,5 mg/kg
60 mg/kg	30 mg/kg	21 mg/kg
No procede*	35 mg/kg	24,5 mg/kg

Dosis de deferoxamina**	Dosis diaria de Exjade, comprimidos dispersables	Dosis diaria de Jadenu, comprimidos recubiertos
No procede*	40 mg/kg	28 mg/kg

*No recomendada en la información para la prescripción de la deferoxamina

**Para pacientes ya tratados adecuadamente con deferoxamina

Poblaciones especiales

Pacientes con disfunción renal

El tratamiento con Jadenu se administrará con cautela a los pacientes cuyas concentraciones séricas de creatinina sobrepasen el límite superior del intervalo normal de valores para su edad. Deben extremarse las precauciones cuando la depuración de creatinina esté entre 40 ml/min y < 60 ml/min, sobre todo si existen otros factores de riesgo que puedan afectar a la función renal, como la polimedicación, la deshidratación o las infecciones severas. Las recomendaciones posológicas iniciales para los pacientes con disfunción renal son las mismas que las descritas anteriormente. Se controlará todos los meses la concentración de creatinina sérica de todos los pacientes y, en caso necesario, se puede reducir la dosis diaria en 7 mg/kg.

Pacientes con disfunción hepática

Se ha estudiado el deferasirox en un ensayo clínico con pacientes con disfunción hepática. En los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis inicial debe reducirse en un 50% aproximadamente. Jadenu no debe administrarse a pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh). Se debe vigilar la función hepática de todos los pacientes antes de instaurar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente con periodicidad mensual.

Pacientes pediátricos

Las recomendaciones posológicas para los adultos también son válidas para los pacientes pediátricos. A la hora de calcular la dosis es necesario tener en cuenta la evolución del peso de los pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos

Las recomendaciones posológicas para los pacientes geriátricos son idénticas a las descritas anteriormente. En los ensayos clínicos, los ancianos presentaron una mayor frecuencia de reacciones adversas que los pacientes más jóvenes, por lo que es necesaria la observación atenta ante posibles reacciones adversas que requieran un ajuste de la dosis.

Modo de administración

Los comprimidos recubiertos deben ingerirse enteros con un poco de agua. También se pueden triturar y administrar espolvoreando la dosis completa sobre un alimento blando, por ejemplo un yogur o compota de manzana (puré de manzana) si el paciente no es capaz de ingerirlos enteros. La dosis debe ingerirse de inmediato y por completo; no debe conservarse para tomarla más tarde.

Jadenu debe tomarse una vez al día, de preferencia a la misma hora todos los días, y puede tomarse con el estómago vacío o con una comida ligera.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Depuración de creatinina < 40 ml/min o creatinina sérica más del doble (> 2) del límite superior del intervalo normal de valores apropiados para la edad. Pacientes con síndromes mielodisplásicos de alto riesgo y pacientes con otras neoplasias malignas hemáticas y no hemáticas que no cabe esperar que se beneficien de la terapia quelante debido a la rápida progresión de la enfermedad que los aqueja.

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones

La decisión de eliminar el hierro acumulado se tomará caso por caso, en función de los beneficios y riesgos clínicos previstos del tratamiento quelante.

Se ha de tener cautela en el tratamiento de los pacientes ancianos debido a la mayor frecuencia de reacciones adversas.

Disfunción renal

En los pacientes tratados con deferasirox se han observado elevaciones no progresivas de la creatinina sérica, en general dentro del intervalo normal de valores. Esto se ha observado tanto en pacientes adultos como pediátricos con sobrecarga de hierro durante el primer año de tratamiento. Un estudio que evaluó la función renal de pacientes participantes en los estudios de registro con un seguimiento de hasta 13 años confirmó las características no progresivas de estas observaciones sobre la creatinina sérica.

Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda durante el uso comercial del deferasirox. Aunque no se ha podido establecer una relación causal con Jadenu, ha habido casos inusuales de insuficiencia renal aguda que requirió diálisis o con desenlace mortal.

Se recomienda la determinación por duplicado de la creatinina sérica o la depuración de creatinina antes de iniciar el tratamiento, así como su vigilancia mensual durante el mismo.

Los pacientes con nefropatías preexistentes o los que reciben medicamentos potencialmente depresores de la función renal pueden ser más propensos a padecer complicaciones. Por tanto, la creatinina sérica o la depuración de creatinina se deben supervisar semanalmente durante el primer mes tras el inicio o la modificación del tratamiento (incluido el cambio de formulación) y posteriormente con periodicidad mensual. Se aconseja especial precaución ante una depuración de creatinina entre 40 ml/min y < 60 ml/min, sobre todo si hay otros factores de riesgo que puedan afectar a la función renal, como la polimedicación, la deshidratación o las infecciones severas.

Se han comunicado tubulopatías renales en pacientes tratados con deferasirox. La mayoría de dichos pacientes eran niños o adolescentes con betatalasemia y concentraciones séricas de ferritina < 1500 µg/l.

Se deben practicar análisis mensuales de proteinuria.

Se ha de procurar que los pacientes que sufran diarrea o vómitos estén bien hidratados.

En el caso de los pacientes adultos, la dosis diaria de Jadenu se puede reducir en 7 mg/kg si en dos controles sucesivos se observa un incremento no progresivo de la creatinina sérica superior en más de un 33% respecto al promedio de los valores previos al tratamiento que no pueda atribuirse a otras causas. En el caso de los pacientes pediátricos, se puede reducir la dosis en 7 mg/kg si las concentraciones de creatinina sérica sobrepasan el límite superior normal para la edad en dos controles sucesivos.

Si se observa un incremento progresivo de la creatinina sérica que lleve a superar el límite superior de la normalidad, se interrumpirá el tratamiento con Jadenu. El tratamiento con Jadenu puede reanudarse según las circunstancias clínicas de cada paciente.

Las recomendaciones para la monitorización de la función renal se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4 Recomendaciones para la monitorización de la función renal

	Creatinina sérica		Depuración de creatinina
--	-------------------	--	--------------------------

Antes de iniciar el tratamiento	Dos veces (2x)	y/o	Dos veces (2x)
Contraindicado	> 2 veces el LSN* para la edad	o	< 40 ml/min
Monitorización	Mensual	y/o	Mensual
En los pacientes con nefropatías preexistentes o los que reciben medicamentos potencialmente depresores de la función renal, que pueden ser más propensos a padecer complicaciones durante el primer mes tras el inicio o con la modificación del tratamiento (incluido el cambio de formulación), la monitorización debe ser:			
	Semanal	y/o	Semanal
Reducción de la dosis diaria en 10 mg/kg/día (comprimidos dispersables de Exjade), y en 7 mg/kg/día (comprimidos recubiertos de Jadenu), respectivamente, si se observan los siguientes parámetros renales en dos visitas consecutivas y no se pueden atribuir a otras causas:			
Pacientes adultos	> 33% por encima del promedio de valores previos al tratamiento (incremento no progresivo)		
Pacientes pediátricos	> LSN* para la edad		
Tras la reducción de la dosis, interrumpir el tratamiento si se presenta:			
Pacientes adultos y pediátricos	Incremento progresivo de la creatinina sérica por encima del límite superior de la normalidad		
*LSN: límite superior del intervalo normal de valores			

Disfunción hepática

No se recomienda el tratamiento con Jadenu de los pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh). Solamente se ha instaurado el tratamiento con deferasirox en pacientes cuyas concentraciones iniciales de transaminasas hepáticas eran hasta 5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores. Tales concentraciones de transaminasas no modifican la farmacocinética del deferasirox. El deferasirox se elimina principalmente por glucuronidación y se metaboliza en grado mínimo (en torno al 8%) a través del sistema oxidativo del citocromo P450.

En los ensayos clínicos se han observado casos infrecuentes (0,3%) de elevaciones de las transaminasas más de 10 veces por encima del límite superior del intervalo normal de valores, indicativas de hepatitis. Ha habido comunicaciones de insuficiencia hepática en pacientes tratados con deferasirox desde la comercialización de este medicamento. La mayoría de las notificaciones de insuficiencia hepática corresponden a pacientes con enfermedades concomitantes graves, como cirrosis hepática o insuficiencia multiorgánica; algunos de esos casos tuvieron un desenlace mortal. Se recomienda supervisar las transaminasas

séricas, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente con periodicidad mensual. Si se observa un incremento persistente y progresivo de las transaminasas séricas no atribuible a otras causas, se debe interrumpir el tratamiento con Jadenu. Una vez que se haya esclarecido la causa de las anomalías en las pruebas de la función hepática o que se hayan normalizado las cifras, puede plantearse reanudar con cautela el tratamiento con Jadenu a una dosis inferior y aumentar después la dosis gradualmente.

Trastornos sanguíneos

Desde la comercialización del medicamento se han recibido comunicaciones (tanto espontáneas como procedentes de ensayos clínicos) de citopenias en pacientes tratados con deferasirox. La mayoría de los pacientes padecían trastornos hemáticos preexistentes que a menudo se asocian a una insuficiencia medular. Se desconoce la relación entre estos episodios y el tratamiento con deferasirox. De conformidad con el tratamiento clínico habitual de tales trastornos hemáticos, deben realizarse hemogramas periódicos. Se planteará la suspensión del tratamiento con Jadenu si el paciente presenta citopenias de filiación incierta; en cuanto se determine la causa de la citopenia, se puede considerar la posibilidad de reanudarlo.

Trastornos digestivos

Puede producirse irritación gastrointestinal durante el tratamiento con Jadenu. Se han descrito casos de úlceras y hemorragias gastroduodenales en pacientes que recibían deferasirox, entre ellos niños y adolescentes. Ha habido informes esporádicos de hemorragias digestivas mortales, especialmente en pacientes ancianos con neoplasias hemáticas avanzadas o trombocitopenia. Se han observado úlceras múltiples en algunos pacientes. Los médicos y los pacientes deben permanecer atentos a los signos y síntomas de ulceración y hemorragia digestiva durante el tratamiento con Jadenu, ya que debe emprenderse rápidamente un estudio y un tratamiento específico cuando se sospeche un evento adverso digestivo de carácter grave. Se han descrito úlceras complicadas con perforación del tubo digestivo (algunas con desenlace mortal).

Se recomienda precaución si además de Jadenu el paciente toma medicamentos ulcerógenos —como los AINE, los corticoesteroides o los bisfosfonatos orales— o anticoagulantes o si sus cifras de plaquetas son inferiores a $50 \times 10^9/l$.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han dado casos esporádicos de reacciones graves de hipersensibilidad (como anafilaxia y angioedema) en pacientes tratados con deferasirox, casi siempre durante el primer mes de tratamiento. Ante una reacción de carácter severo, se interrumpirá la administración de Jadenu y se acometerán las intervenciones

médicas apropiadas. Debido al riesgo de choque anafiláctico, no se debe reinstaurar el tratamiento con Jadenu en pacientes que hayan presentado anteriormente reacciones de hipersensibilidad al deferasirox.

Trastornos cutáneos

Durante la comercialización del producto se han descrito casos de síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica tóxica. No se puede descartar el riesgo de que ocurran otras reacciones cutáneas, como, por ejemplo, una reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Si se sospecha la presencia de reacciones cutáneas severas, se debe suspender de forma inmediata y definitiva el tratamiento con Jadenu.

Durante el tratamiento con Jadenu se han descrito casos inusuales de eritema multiforme.

También es posible que aparezcan exantemas. Si los exantemas son de intensidad leve o moderada, se podrá continuar con el tratamiento sin ajustar la dosis de Jadenu, ya que suelen desaparecer de forma espontánea. Si los exantemas son más severos y obligan a interrumpir el tratamiento, se puede reanudar la administración de Jadenu después de que hayan remitido, pero a una dosis inferior, para luego aumentarla de forma gradual.

Visión y audición

Se han comunicado trastornos auditivos (hipoacusia) y oculares (opacidad del cristalino) en los tratamientos con deferasirox. Se recomienda realizar pruebas auditivas y oftalmológicas (incluida la oftalmoscopia) antes del inicio del tratamiento con Jadenu y, luego, a intervalos periódicos (cada 12 meses). Si se observan anomalías, puede ser necesario reducir la dosis o suspender la administración.

Otras consideraciones

Como sucede con otros tratamientos quelantes de hierro, es posible que aumente el riesgo de toxicidad de Jadenu si se administran dosis desmesuradamente altas a pacientes que tienen una carga de hierro baja o cuyas concentraciones séricas de ferritina solo están ligeramente elevadas.

El deferasirox no se ha asociado a un retraso del crecimiento de los niños que fueron objeto de un seguimiento de hasta 5 años de duración en los ensayos clínicos realizados con la formulación de comprimidos dispersables. De todos modos, como medida de precaución general, se puede vigilar a intervalos periódicos (cada 12 meses) el peso corporal y el aumento de estatura de los pacientes pediátricos.

Conducción y uso de máquinas

No se han estudiado los efectos de Jadenu sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que sufran mareos (efecto adverso infrecuente) deben tener prudencia cuando conduzcan o manejen maquinaria.

3.12.6. PARACETAMOL (ACETAMINOFÉN) 1G/100ML SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Radicado : 17035749
 Fecha : 31/03/2017
 Interesado : Fresenius Kabl Colombia S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión revisora verificar ampliar las razones por las cuales la Sala considera que el producto de la referencia debe ajustarse a los conceptos emitidos en las Actas No. 03 de 2014 numeral 3.6.1 y Acta No. 02 de 2015 numeral 3.6.1.

Lo anterior teniendo en cuenta el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2017 numeral es 3.10.1 y 3.10.2.

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

3.12.7. Z-BEC® GRANULADO

Radicado : 17027950
 Fecha : 10/03/2017
 Interesado : Pfizer S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar los conceptos emitidos en las Actas 27 de 2016, numeral 3.1.7.2 y 14 de 2014, numeral 3.4.9, en el sentido de mantener el producto de la referencia en la Norma Farmacológica 21.4.2.2.N20 toda vez que la composición del producto no se enmarca dentro de los límites permitidos para la categoría de suplemento dietario.

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

3.12.8. LIFERTRON PLUS

Expediente : 19949361
 Radicado : 2015093635
 Fecha : 2015/10/13
 Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Composición: DI- Alfatocoferil Acetato / Vitamina E Sintética (Equivalente A 400,00ui De Vitamina E) - Vitamina A Palmitato (1,700,000ui) (Equivalente A 5000,00ui De Vitamina A) - L (+) Selenio metionina 5000,00 Mcg/G (Equivalente A 200,00mcg De Selenio) - Óxido De Zinc 80.35% Zn (Plomo <10ppm) (Equivalente A 40,00mg De Zinc) –

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones: Deficiencia de vitaminas A y E, minerales, zinc y selenio.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes. Hipervitaminosis A y E.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, conceptuar sobre la composición cualicuantitativa (concentración de vitaminas y minerales) del producto, sus Indicaciones, contraindicaciones y advertencias y condición de venta, dando cumplimiento a lo establecido en la norma farmacológica 21.4.2.3 N10 y teniendo en cuenta que la cantidad reportada sobrepasan los valores de referencia diarios pero no el Nivel de ingesta máximo tolerable para suplementos dietarios establecidos en el anexo 1 del Decreto 3863 de 2008; es necesario contar con dicha información para continuar con el proceso de evaluación de la solicitud de renovación del Registro Sanitario allegada bajo radicado No. 2015093635 del 22/07/2015, expediente: 19949361. La información farmacológica solicitada actualmente es la siguiente: Indicaciones (del registro): Suplemento de dietas deficientes en los componentes de la fórmula, complemento dietético. Contraindicaciones y advertencias: Ninguna conocida. Condición de venta: Con receta médica Tener en cuenta los conceptos de la Sala Especializada emitidos para este mismo producto: Acta No. 34 de 2004 numeral 2.3.3.

Concepto: La Comisión Revisora no acepta el producto por cuanto se desconocen patologías generadas por deficiencias selectivas de los componentes de la fórmula propuesta, adicionalmente la concentración de zinc supera lo aceptado en Norma Farmacológica. Acta No. 09 de 2005 numeral 2.12.1

Concepto: Revisada la información presentada por el interesado para el producto en respuesta, al Acta No. 34 de 2004 numeral 2.3.3 la Comisión Revisora, la considera

adecuada y recomienda su aceptación. La respuesta que allegó el interesado con respecto a lo conceptuado en el Acta No. 34 de 2004 numeral 2.3.3 fue la siguiente: El laboratorio Procaps S.A. solicita la inclusión de su producto en normas, dado que existe el producto Acevital Tabletas de Laboratorios Lutecia De Colombia S.A., el cual contiene los mismos principios activos y en las misma cantidades que el producto de Procaps y para el cual el INVIMA concedió Registro Sanitario número INVIMA 2002M-0001858. Se informa a la Sala Especializada que actualmente el Registro Sanitario citado por el interesado está cancelado desde el año 2011.

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

3.12.9. PEDIAVIT JALEA

Expediente : 19942637
 Radicado : 15115069
 Fecha : 28/10/2015
 Interesado : Procaps S.A.

Composición: Cada 100 mL contiene ácido ascórbico 1000 mg, gluconato ferroso dihidrato (equiv. a 16 mg/5mL de hierro) 2764 mg, nicotinamida 200 mg, piridoxina clorhidrato (vitamina B6) (equiv. a 1,3mg/5mL de piridoxina) 32 mg, riboflavina 5 fosfato sódica (equiv. a 2mg/5mL de riboflavina) 54,8 mg, tiamina clorhidrato (equiv.a 2,0mg/5mL de tiamina) 50,8 mg, vitamina A palmitato (equivalente a 3400UI/5ml de vitamina A) 40 mg, cianocobalamina(vitamina B12) (1:1000) (equivalente. a 5 µg/5 mL de cianocobalamina) 100 mg, vitamina E sintética/ DL-alfatocoferil acetato (equiv. a 8,33UI/5mL de vitamina E 166,6 mg, vitamina D3 1000000UI/g (equiv.a 500UI/5mL de vit. D) 10 mg

Forma farmacéutica: Jalea

Indicaciones: Suplemento vitamínico con hierro

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, respuesta al concepto emitido en el Acta No. 08 de 2015, numeral 3.12.24, con el fin de justificar el uso del producto Pediavit Jalea como suplemento vitamínico para niños menores de dos años.

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

3.12.10. PEDIAVIT ZINC

Expediente : 19940150
 Radicado : 2013084392
 Fecha : 2013/07/30
 Fecha CR : 2015/10/19
 Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada mL de solución oral contiene:

Ácido ascórbico 100mg. D-pantenol (Dexpantenol) 4.90 mg. Gluconato ferroso dihidrato 42.84 mg equivalente a hierro elemental 5.00 mg, Nicotinamida 20 mg, Piridoxina clorhidrato (vitamina B6) 1.50 mg, Riboflavina 5 fosfato sódica 3.4364 mg equivalente a Riboflavina Base 2.50 mg, Tiamina clorhidrato 3.00 mg, Vitamina A palmitato (1.700.000 U.I.)/5 mg equivalente a Vitamina A 8500 U.I. Vitamina B12 (1:1000) equivalente a Cianocobalamina 6 µg, Vitamina D3 (1.000.000 UI/g) 1.7 mg equivalente a Vitamina D 1700 U.I., Sulfato de zinc monohidratado equivalente a zinc 11.25 mg.

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: Suplemento vitamínico con minerales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes.

El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora repuesta al auto generado por concepto emitido mediante Acta No. 07 de abril de 2015 numeral 3.1.2.1 de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, con el fin de que se confirme la inclusión de la norma farmacológica, Indicaciones, contraindicaciones y condición de venta y si es posible la dosificación.

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

3.16. UNIFICACIONES

3.16.1 TETRACOSACTIDA HEXAACETATO

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo tetracosactida hexaacetato en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración:

Cada ampolla de solución inyectable contiene 250 µg de tetracosactida hexaacetato.

Cada ampolla (1 mL) de suspensión inyectable contiene 1 mg de tetracosactida hexaacetato

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

Suspensión inyectable

Indicaciones:

Solución inyectable 250 µg / Ampolla: Diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia corticosuprarrenal. Encefalopatía infantil mioclónica con hipsarritmia.

Suspensión inyectable 1 mg/Ampolla (1 mL): Diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia corticosuprarrenal. Encefalopatía infantil mioclónica con hipsarritmia.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a la tetracosactida o a la ACTH o a alguno de los excipientes.
- Tetracosactida hexaacetato no debe usarse en pacientes con asma u otras enfermedades alérgicas, y ello debido al aumento del riesgo de reacciones anafilácticas.
- Psicosis aguda.
- Enfermedades infecciosas.
- Úlcera gastroduodenal.
- Insuficiencia cardíaca resistente al tratamiento.
- Síndrome de Cushing.
- Tratamiento de la insuficiencia corticosuprarrenal primaria.
- Síndrome genitosuprarrenal.

- Para la suspensión inyectable 1 mg/Ampolla (1 mL): Neonatos prematuros y nacidos a término (de menos de 1 mes), debido a la presencia de alcohol bencílico.

Advertencias y Precauciones:

Tetracosactida hexaacetato debe administrarse únicamente bajo supervisión médica.

La suspensión inyectable de tetracosactida hexaacetato no debe administrarse por vía intravenosa.

Advertencias especiales y precauciones de uso a tener en cuenta con la tetracosactida hexaacetato

- Reacciones de hipersensibilidad

Antes de usar tetracosactida hexaacetato el médico deberá cerciorarse de que el paciente no sea susceptible a las alergias (en especial, asma). También es importante que se establezca si el paciente ha recibido tratamiento con ACTH en el pasado y, de ser así, que se confirme si dicho tratamiento provocó o no reacciones de hipersensibilidad.

En el caso de que ocurran reacciones locales o sistémicas de hipersensibilidad durante la inyección o después de ésta (por ejemplo, un eritema importante y dolor en el sitio de la inyección, urticaria, prurito, rubefacción, malestar grave o disnea), se deberá interrumpir el tratamiento con tetracosactida y se evitará en el futuro cualquier uso de preparaciones a base de ACTH.

Cuando sobrevienen reacciones de hipersensibilidad, éstas tienen tendencia a aparecer durante los 30 minutos que siguen a la inyección. Por ello, el paciente deberá permanecer bajo observación durante dicho lapso de tiempo. Si sobreviene una reacción anafiláctica grave, se administrarán de inmediato epinefrina (adrenalina), lentamente por vía intravenosa (entre 0,4 y 1 ml de una solución intramuscular de 1 mg/ml o bien 0,1 - 0,2 ml de una solución de 1mg/ml en 10 ml de suero fisiológico), así como corticoesteroides en dosis elevadas por vía intravenosa; y se repetirá la dosis si fuere necesario.

Ausencia de precisión en el diagnóstico

Las concentraciones plasmáticas totales de cortisol después de la administración durante la prueba con tetracosactida hexaacetato podrían inducir a error en algunas situaciones clínicas especiales, y ello debido a concentraciones anormales de cortisol unido a globulinas. Entre estas situaciones hay que incluir la toma de anticonceptivos orales, el estado posoperatorio de los pacientes, enfermedad en estado crítico, enfermedad hepática grave y el síndrome nefrótico; de ahí que en tales circunstancias puedan utilizarse parámetros alternativos para

evaluar la integridad del eje hipofisario-hipotalámico-suprarrenal (a saber, cortisol en la saliva, índice de cortisol libre, cortisol libre en plasma).

La retención de líquidos y de sal que resulta de la administración de la suspensión inyectable de tetracosactida hexaacetato a menudo se puede evitar o contrarrestar mediante la prescripción de una dieta hiposalina. En el tratamiento prolongado, en ocasiones puede ser necesaria la reposición de potasio.

La solución inyectable de tetracosactida hexaacetato contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ampolla, es decir, es esencialmente 'libre de sodio'.

Se debe utilizar con cuidado en pacientes con hipertensión y tendencias tromboembólicas.

El efecto del tratamiento con tetracosactida hexaacetato puede ser mayor en los pacientes con hipotiroidismo o cirrosis hepática.

El aumento en la producción de esteroides suprarrenales puede dar lugar a efectos tipo corticosteroides:

- Pueden desencadenarse trastornos psicológicos (por ejemplo, euforia, insomnio, cambios de estado de ánimo, cambios de personalidad y depresión severa, o incluso francas manifestaciones psicóticas). Asimismo, se pueden agravar la inestabilidad emocional o las tendencias psicóticas preexistentes.
- Las infecciones latentes (por ejemplo, amebiasis, tuberculosis) pueden activarse. Por consiguiente, se recomienda descartar la posibilidad de amebiasis activas o latentes antes de iniciar el tratamiento. En el caso de que tetracosactida hexaacetato esté indicado en pacientes con tuberculosis latente o con resultados positivos tras la prueba de la tuberculina, es necesario someterlos a una estrecha observación, dado que la enfermedad podría reactivarse. En los tratamientos prolongados, tales pacientes deben recibir quimiopprofilaxis.
- Se pueden producir efectos oculares (por ejemplo, glaucoma, cataratas).
- Ajuste de la dosis puede ser necesario, en los pacientes que están siendo tratados por hipertensión o diabetes.

Tetracosactida hexaacetato debe administrarse con cautela a pacientes con herpes simple ocular, pues cabe la posibilidad de que se produzca una perforación de la córnea.

Durante la administración de tetracosactida hexaacetato no deben emprenderse inmunizaciones con virus vivos, habida cuenta de la menor respuesta de anticuerpos.

Si se adapta cuidadosamente la posología según los casos individuales, es poco probable que la suspensión inyectable de tetracosactida hexaacetato inhiba el desarrollo infantil. No obstante, deberá vigilarse el desarrollo de los niños que reciban un tratamiento prolongado.

En los lactantes y los niños de corta edad deben realizarse ecocardiografías de manera asidua, dado que existe la posibilidad de que se produzca una hipertrofia reversible del miocardio durante el tratamiento prolongado con dosis elevadas del medicamento

En los pacientes que hayan sufrido una lesión o sido objeto de una intervención quirúrgica en el transcurso del tratamiento o durante el año que sigue a éste deberá compensarse el estrés asociado, ya sea mediante el aumento de la dosis o la reanudación del tratamiento con la suspensión inyectable de tetracosactida hexaacetato. Es posible que sea necesaria la administración adicional de corticoesteroides de acción rápida. Se debe utilizar la dosis mínima eficaz para controlar el proceso objeto de tratamiento. En el caso de que se deba reducir la dosis, dicha reducción se hará de forma gradual. Con la administración prolongada se observa una relativa insuficiencia del eje hipófiso-suprarrenal, que puede persistir durante varios meses tras la interrupción del tratamiento, de modo que se deberá pensar en la posibilidad de administrar una terapia corticosuprarrenal apropiada.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Categoría C del embarazo. Existe una cantidad de datos limitada sobre el uso de tetracosactida en mujeres embarazadas. Tetracosactida hexaacetato debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio esperado supera el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

No se sabe si tetracosactida hexaacetato se excreta en la leche materna. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando tetracosactida hexaacetato es administrado a una mujer en período de lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales son insuficientes para determinar la toxicidad reproductiva.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes deben ser advertidos de los peligros potenciales de manejar u operar maquinaria si experimentan efectos secundarios tales como mareos.

Dosificación y Grupo Etario: Posología y forma de administración

Adultos:

Uso terapéutico:

Inicialmente, se debe administrar dosis diaria de suspensión inyectable de tetracosactida hexaacetato, pero después de aproximadamente 3 días, pueden administrarse dosis intermitentes.

Inicialmente se recomienda 1 mg intramuscular diariamente o 1 mg cada 12 horas en casos agudos. Después de que los síntomas agudos de la enfermedad han desaparecido, el tratamiento puede ser continuado a una dosis de 1 mg cada 2 a 3 días; en los pacientes que presentan buena respuesta, la dosis puede reducirse a 0,5 mg cada 2 a 3 días o 1 mg por semana.

Uso diagnóstico:

La preparación de solución inyectable 250 µg / Ampolla de tetracosactida hexaacetato está destinada solamente para prueba diagnóstica como una sola dosis intramuscular o intravenosa; no debe utilizarse para la administración terapéutica repetida.

La prueba de diagnóstica con solución inyectable 250 µg / Ampolla de tetracosactida hexaacetato de 30 minutos: Esta prueba se basa en la medición de la concentración plasmática de cortisol inmediatamente antes y exactamente 30 minutos después de una inyección intramuscular o intravenosa de 250 microgramos (1 ml) de solución inyectable de tetracosactida hexaacetato. La función adrenocortical puede considerarse normal si después de la inyección, la concentración plasmática de cortisol aumenta en 200 nmol/litro (70 microgramos/litro).

En casos de sospecha de insuficiencia adrenocortical, donde la prueba diagnóstica de 30 minutos con ampollas de solución inyectable 250 µg / Ampolla de tetracosactida hexaacetato ha arrojado resultados no concluyentes o si se desea determinar la reserva funcional de la corteza suprarrenal, una prueba de 5 horas con suspensión inyectable de tetracosactida hexaacetato puede ser realizada. Esta prueba se basa en la medición de la concentración plasmática de cortisol antes y exactamente 30 minutos, 1, 2, 3, 4 y 5 horas después de una inyección intramuscular de 1 mg de suspensión inyectable de tetracosactida hexaacetato. Si la función adrenocortical es normal, el cortisol plasmático basal (Normalmente > 200 nmol/L) se duplica en la primera hora y luego continúa subiendo lentamente, como sigue:

Niveles horarios de cortisol:

Tiempo	nmol/L
1a hora	600 - 1250 nmol/L
2a hora	750 - 1500 nmol/L
3ra hora	800 - 1550 nmol/L
4ta hora	950 - 1650 nmol/L
5ta hora	1000 - 1800 nmol/L

Si el cortisol plasmático sube más lentamente de lo indicado anteriormente, puede ser el resultado de la presencia de enfermedad de Addison, insuficiencia adrenocortical secundaria debido a un trastorno de la función Hipotálamo-hipofisiaria o sobredosis de corticosteroides.

Se puede utilizar una prueba de 3 días con suspensión inyectable de tetracosactida hexaacetato para diferenciar entre Insuficiencia adrenocortical primaria y secundaria.

Todas las muestras de plasma deben almacenarse en un refrigerador hasta realizar la estimación del nivel de cortisol plasmático.

Población pediátrica:

Uso terapéutico:

Niños de 3 a 5 años: Inicialmente se recomienda 0,25 a 0,5 mg intramuscular diariamente; la dosis de mantenimiento es de 0,25 a 0,5 mg cada 2 a 8 días.

Niños de 5 a 12 años: Inicialmente se recomienda 0,25 a 1 mg intramuscular diariamente; la dosis de mantenimiento es de 0,25 a 1 mg cada 2 a 8 días.

Uso diagnóstico:

Se recomienda una dosis intravenosa de 250 microgramos / 1,73 m² de área de superficie corporal de solución inyectable 250 µg / Ampolla de tetracosactida hexaacetato. Para una dosificación más precisa de otras edades, se debe consultar las tablas estándar de superficie corporal.

No se ha establecido dosis pediátrica de suspensión inyectable 1 mg/Ampolla de tetracosactida hexaacetato para el uso en pruebas diagnósticas.

Debido a la presencia de alcohol bencílico, la suspensión inyectable 1 mg/Ampolla de tetracosactida hexaacetato está contraindicada en prematuros y recién nacidos (menores de un mes).

Ancianos:

No hay evidencia que sugiera que la dosis debe ser diferente en los ancianos.

Vía de Administración:

Suspensión inyectable 1 mg/Ampolla de tetracosactida hexaacetato: Intramuscular.

Solución inyectable 250 µg / Ampolla de tetracosactida hexaacetato: Intramuscular e intravenosa.

Interacciones:

Se ha observado ictericia severa con el uso concomitante de tetracosactida hexaacetato y Valproato en la población pediátrica. Su uso concurrente debe ser evitado.

El uso simultáneo de tetracosactida hexaacetato y otros anticonvulsivantes (por ejemplo, fenitoína, clonazepam, nitrazepam, fenobarbital, primidona) puede aumentar el riesgo de daño hepático, por lo tanto, tetracosactida hexaacetato debe utilizarse con precaución en la mínima dosis y la mínima duración posible.

Los estrógenos endógenos y sintéticos pueden causar un aumento en el cortisol total y, por lo tanto, se considera apropiado utilizar métodos alternativos (Por ejemplo, cortisol en la saliva, índice de cortisol libre, cortisol libre en plasma) para la interpretación de los resultados del examen del eje HPA.

Dado que tetracosactida hexaacetato aumenta la producción adrenocortical de glucocorticoides y mineralocorticoides, las interacciones medicamentosas presentadas con este tipo de corticoesteroides pueden producirse.

Los pacientes que reciben medicamentos para la diabetes mellitus o para hipertensión moderada a severa deben tener su dosis ajustada, si se inicia tratamiento con tetracosactida hexaacetato.

Efectos Adversos:

Las reacciones adversas pueden estar relacionadas con la tetracosactida o con la estimulación de la secreción de glucocorticoides y de mineralocorticoides durante el uso de tetracosactida hexaacetato.

Las siguientes reacciones adversas se han derivado de la experiencia post-comercialización mediante informes de casos espontáneos y casos de literatura. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, no es posible estimar su frecuencia, y por lo tanto se describe como desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación de órganos por sistema MedDRA. Dentro de cada clase de órganos por sistema, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Reacciones adversas (frecuencia desconocida) relacionadas con tetracosactida:

- **Trastornos del sistema inmunológico**
Hipersensibilidad *

- **Desordenes endocrinos**
Hemorragia suprarrenal

* Tetracosactida puede provocar reacciones de hipersensibilidad, que tienden a ser más graves (Shock anafiláctico) en pacientes susceptibles de alergias (especialmente asma). Las reacciones de hipersensibilidad pueden incluir reacciones cutáneas en el lugar de la inyección, mareos, náuseas, vómitos, urticaria, prurito, enrojecimiento, malestar general, disnea, edema angioneurótico y edema de Quincke.

Las reacciones adversas relacionadas con los efectos glucocorticoides y mineralocorticoides son poco probables que se observen con el uso a corto plazo de tetracosactida hexaacetato como una herramienta de diagnóstico, pero pueden ser reportadas cuando tetracosactida hexaacetato se utiliza en indicaciones terapéuticas.

Reacciones adversas (frecuencia desconocida) relacionadas con efectos glucocorticoides y mineralocorticoides:

- **Infecciones e infestaciones**
Abscesos. La susceptibilidad a infecciones se aumenta.

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**
Leucocitosis

- **Desordenes endocrinos**
Síndrome de Cushing, insuficiencia adrenocortical e hipofisaria secundaria con pobre respuesta, particularmente en períodos de estrés (después de trauma, cirugía o enfermedad); Menstruación irregular, disminución de la tolerancia a los carbohidratos, hiperglucemia, manifestaciones de diabetes mellitus latente, hirsutismo.

- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**
Hipocaliemia, deficiencia de calcio, retención de sodio, retención de líquidos, aumento del apetito.

- **Desórdenes psiquiátricos**
Trastorno mental

- **Trastornos del sistema nervioso**
Convulsiones, aumento benigno de la presión intracraneal con papiledema, generalmente después del tratamiento; vértigo, dolor de cabeza.
- **Trastornos oculares**
Aumento de la presión intraocular, glaucoma, cataratas subcapsulares posteriores, exoftalmosis.
- **Trastornos cardíacos**
Insuficiencia cardíaca congestiva
Hipertrofia cardíaca reversible puede ocurrir en casos aislados en lactantes y niños pequeños tratados durante un período prolongado con altas dosis.
- **Trastornos vasculares**
Vasculitis necrotizante, tromboembolismo, hipertensión.
- **Desórdenes gastrointestinales**
Pancreatitis, úlcera péptica con posible perforación y hemorragia, esofagitis ulcerativa, distensión abdominal.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**
Atrofia de la piel, Petequias y equimosis, eritema, hiperhidrosis, acné e hiperpigmentación de la piel.
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**
Necrosis aséptica de las cabezas femoral y humeral, fractura por compresión espinal, atrofia muscular, miopatía, osteoporosis, debilidad muscular, fractura patológica de huesos largos, ruptura tendinosa.
- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**
Reacciones de hipersensibilidad, retardo en el crecimiento, aumento de peso, trastorno en la curación.
- **Investigaciones**
Balance nitrogenado negativo debido al catabolismo proteico, supresión de las pruebas de reacción cutánea.

Condición de Venta: Con fórmula facultativa.

Norma farmacológica: 1.2.0.0.N10, 9.1.5.0.N10

3.16.2. PROCAÍNA CLORHIDRATO

Expediente : 20028795
Radicado : 2016065220

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo, concentraciones y formas farmacéuticas descritas a continuación:

Principio activo: Procaína Clorhidrato

Concentración: Cada 1 mL de solución inyectable contiene 10 mg de procaína clorhidrato (1%), cada 1 ml de solución inyectable contiene 20 mg de procaína clorhidrato (2%)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Anestesia local por infiltración (dolor asociado a heridas, cirugía menor, quemaduras, abrasiones), adicionalmente, Procaína al 2% está indicada en anestesia por bloqueo nervioso periférico.

Contraindicaciones:

No debe administrarse a pacientes con sensibilidad a la procaína, PABA, parabenos (sulfamidas, conservantes del tipo hidroxibenzoato) o a anestésicos locales tipo éster (tetracaína, etc.) debido al riesgo de alergia cruzada. Déficit de colinesterasa o tratamiento con anticolinesterasicos. No aplicar en inyección intravascular. Contraindicada en niños menores de 30 meses.

Advertencias y Precauciones:

En insuficiencia hepática: por su metabolismo hepático, debe ajustarse la dosis al grado de incapacidad del mismo.

En insuficiencia renal: la acidosis y una concentración reducida de proteínas plasmáticas, pueden aumentar el riesgo de toxicidad sistémica.

En epilepsia: puede provocar temblores y/o convulsiones.

En insuficiencia cardiaca: puede producir intensa depresión miocárdica así como arritmias prolongadas. **Hipertermia maligna:** puede contribuir al desarrollo de hipertermia maligna en el caso de que se requiera anestesia general suplementaria.

Hipovolemia: ya que hay riesgo de hipotensión grave durante la anestesia epidural con cualquier anestésico local.

Shock grave, bradicardia o bloqueo cardíaco: cuando se suponga que debido al lugar de aplicación o a la utilización de dosis elevadas pudieran producirse concentraciones plasmáticas elevadas.

No es aconsejable la aplicación sobre áreas inflamadas o infectadas, ya que puede modificarse el pH en el lugar de aplicación y modificar así el efecto del anestésico.

En caso de aparecer reacciones sistémicas se deben instaurar medidas para mantener la circulación y la respiración, y para controlar las convulsiones.

Uso en niños

Los niños pueden presentar una mayor probabilidad de que se produzca toxicidad sistémica. No se dispone de información suficiente sobre la relación entre la edad y los efectos de la procaína. No se recomienda su uso.

Uso en ancianos

Los ancianos presentan mayor probabilidad de que se produzca toxicidad sistémica; además dosis repetidas pueden causar acumulación del fármaco o sus metabolitos o endentecer el metabolismo. Uso con precaución.

En los ancianos y pacientes con enfermedades agudas o debilitados y en aquellos que presenten enfermedad cardiaca o hepática, se deben emplear dosis más bajas. También se requieren dosis más bajas cuando se repiten las inyecciones y para bloqueos nerviosos de áreas muy vascularizadas, para evitar concentraciones plasmáticas excesivamente elevadas.

Insuficiencia renal

La administración de Procaína hidrocloreuro en pacientes con insuficiencia renal, disminuye la eliminación de sus metabolitos a través de la orina.

Deportistas

Este medicamento contiene un componente que puede producir un resultado positivo en el control de dopaje.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Categoría C

Los anestésicos locales atraviesan rápidamente la placenta. La seguridad del uso en embarazadas, excepto durante el parto, no ha sido establecida; estudios retrospectivos con anestésicos locales al principio de embarazo en casos de cirugía de urgencia, no registraron efectos teratogénos; no obstante, no se pudo excluir la posibilidad de otros efectos adversos fetales. La administración epidural, cervical, paracervical o pudenda, puede producir diversos grados de toxicidad materna, fetal y neonatal, incluyendo alteraciones del sistema nervioso central, del tono vascular periférico y de la función cardiaca.

La incidencia y el grado de esta toxicidad dependen del procedimiento, tipo y cantidad de fármaco usado y de la técnica de administración.

Parto y alumbramiento: la administración epidural, subaracnoidea, paracervical o pudenda puede alterar la contractibilidad uterina y/o los esfuerzos de expulsión. El bloqueo paracervical puede acortar la 1ª etapa del parto y facilitar la dilatación cervical; sin embargo, el bloqueo epidural o subaracnoideo puede prolongar la 2ª etapa del parto al interferir con la función motora o eliminar el reflejo de deseo de empujar. El uso de este fármaco en el alumbramiento puede aumentar la necesidad de fórceps. El uso simultáneo de un vasoconstrictor beta-adrenérgico puede disminuir la intensidad de las contracciones uterinas y prolongar el parto.

Durante la anestesia regional se puede producir hipotensión materna por bloqueo nervioso simpático que da lugar a vasodilatación.

Después de administración paracervical en los primeros meses de embarazo (para aborto provocado) se han descrito convulsiones y colapso cardiovascular en la madre (rápida absorción sistémica); se recomienda especial atención a la dosificación y a la técnica de administración.

Otros fármacos relacionados contraen las arterias uterinas, pudiendo dar lugar a hipoxia fetal (no reversible por bloqueantes alfa-adrenérgicos). Los vasoconstrictores usados simultáneamente también pueden contraer los vasos uterinos y disminuir la circulación placentaria.

Se ha descrito bradicardia fetal, asociada posiblemente a acidosis fetal, en un 20-30% con anestésicos locales tipo amida por vía paracervical. Este riesgo puede

aumentar en prematuridad, hipermadurez, toxemia gravídica, distress fetal preexistente o insuficiencia útero-placentaria. En estas circunstancias, evaluar la relación riesgo-beneficio. Se recomienda vigilancia de la frecuencia cardíaca fetal durante el bloqueo paracervical.

Postparto: entre el 1º y 2º día postparto se pueden producir perturbaciones neurológicas neonatales (disminución de fuerza y tono muscular). Después del bloqueo paracervical se ha descrito marcada depresión del sistema nervioso central del neonato. La inyección intracraneal accidental en el feto también puede producir depresión y convulsiones en el neonato.

Lactancia

Se ignora si los anestésicos locales son excretados con la leche materna, y si ello pudiese afectar al niño; no obstante, no se han descrito problemas en humanos. Uso con precaución.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Después de la absorción de la Procaína, ésta es rápidamente hidrolizada por la colinesterasa plasmática a ácido p-aminobenzoico y dietilaminoetanol. Debido a la formación del ácido p-aminobenzoico, la Procaína es incompatible (antagonista) con las sulfamidas y viceversa. El empleo de anticolinesterasas y, especialmente, de ecotiopato en oftalmología, da lugar a una menor capacidad de hidrólisis de la Procaína, por lo que es peligrosa su asociación. Por desplazamiento de los relajantes musculares de sus lugares de unión con las proteínas plasmáticas y, en algunos casos, por competencia metabólica, los anestésicos locales, en general, potencian la acción de los relajantes musculares. El aumento en la concentración de Ca²⁺ disminuye la acción de los anestésicos locales. La administración de Procaína concomitantemente con acetazolamida (diurético), aumenta la vida media plasmática de la Procaína. La incorporación de un vasoconstrictor en la misma formulación o aplicada por separado, aumenta el tiempo de acción del anestésico local.

No se conocen interacciones con alimentos o bebidas.

Posología, grupo etario

Anestesia local por infiltración: en general, la dosificación dependerá de la acción anestésica requerida, de la extensión de la zona a anestésicar, etc. La dosis máxima, en 24 horas, en anestesia por infiltración, es de 1 gramo en adultos.

Usualmente las dosis son, en anestesia por infiltración y en la práctica

odontológica, 1 ó 2 ml de Procaína 10 mg/ml, y 1 ó 2 ml de Procaína 20 mg/ml.

En Anestesia por bloqueo nervioso periférico Procaína 20 mg/ml solución inyectable: La dosificación dependerá de la acción anestésica requerida, de qué plexos, nervios o fibras se van a bloquear, del estado físico del paciente, etc. La dosis usual en anestesia por bloqueo nervioso periférico es de 500 mg de Procaína, en solución 20 mg/ml (equivalentes a inyectar 25 ml de solución 20 mg/ml). En ocasiones se ha administrado dosis hasta 1 gramo.

Para reducir el riesgo de administración intravascular accidental, la solución de Procaína debe inyectarse lentamente, realizando frecuentes aspiraciones, antes de cada inyección y durante la misma.

Vía de administración

Vía subcutánea, intramuscular.

Reacciones Adversas

Los efectos adversos de Procaína son, en general, infrecuentes aunque moderadamente importantes. En la mayor parte de los casos, los efectos adversos están relacionados con la dosis, y pueden resultar de niveles plasmáticos altos originados por una dosis alta, por una absorción rápida o por una inyección intravascular, o también pueden resultar de una hipersensibilidad, idiosincrasia o una tolerancia del paciente disminuida en parte. Las reacciones adversas se enumeran a continuación por órganos y sistemas de acuerdo con las categorías de frecuencia siguientes:

- Muy frecuente (> 1/10)
- Frecuente (> 1/100, <1/10)
- Poco frecuente (>1/1.000, <1/100)
- Raras (>1/10.000, <1/1.000)
- Muy raras (<1/10.000, incluyendo notificaciones aisladas)

Alteraciones de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes: metahemoglobinemia.
Alteraciones del sistema nervioso	Frecuente: excitación, agitación, mareos, tintineo de oídos, visión borrosa, temblores y convulsiones, entumecimiento de la lengua y de la región perioral, depresión con somnolencia y coma.
Alteraciones cardiovasculares	Frecuentes: depresión miocárdica, hipotensión, bradicardia, arritmia y parada cardíaca.
Alteraciones del sistema respiratorio	Frecuente: depresión respiratoria.
Alteraciones gastrointestinales	Frecuentes: náuseas y vómitos.
Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: urticaria debido a reacción alérgica.
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes: reacción anafilactoide.

Condición de venta: Con fórmula facultativa

3.16.3. PROPRANOLOL

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo propranolol en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Presentaciones: cápsula de 40 mg, 80 mg, solución inyectable de 40 mg

Composición: Propranolol 40 y 80 mg

Forma Farmacéutica: capsula, tableta, solución inyectable

Indicaciones: Control de la hipertensión, manejo de la angina de pecho, Profilaxis a largo plazo después de la recuperación de infarto agudo del miocardio, Control de arritmias cardíacas supraventriculares, Profilaxis de la migraña, Manejo del temblor esencial,

**Coadyuvante en el alivio de los síntomas autonómicos asociados a la ansiedad,
 Profilaxis de la hemorragia gastrointestinal alta en pacientes con hipertensión
 portal y varices esofágicas**

**Manejo de la cardiopatía hipertrófica obstructiva y de la tetralogía de Fallot,
 Manejo del feocromocitoma (debe ser iniciado solamente en la presencia de un
 efectivo bloqueador a)**

Manejo auxiliar de la tirotoxicosis y crisis tirotóxica

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

**Asma bronquial o broncoespasmo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
 Hipoglicemia. Acidosis metabólica. Shock cardiogénico. Hipotensión grave.
 Trastornos arteriales periféricos graves. Angina de Prinzmetal**

**Bradicardia sinusal o bloqueo cardiaco parcial. Síndrome del nódulo sinusal
 enfermo/bloqueo del nódulo sinoauricular (sa). Embarazo, lactancia, insuficiencia
 cardiaca incipiente o manifiesta, a menos que el paciente haya sido previamente
 digitalizado.**

Feocromocitoma no tratado.

Precauciones y advertencias:

**En los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los bloqueantes
 beta no selectivos como el propranolol pueden agravar la enfermedad obstructiva.
 Por consiguiente, el propranolol está contraindicado en esta situación.**

**El broncoespasmo normalmente puede ser revertido con broncodilatadores beta-2
 agonistas, tales como el salbutamol. Se pueden requerir dosis mayores de
 broncodilatador beta-2 agonista para superar el beta-bloqueo producido por
 propranolol y se deberá ajustar la dosis según la respuesta clínica: se deberá
 considerar tanto la administración intravenosa como la inhalatoria.**

**Puede considerarse también el uso de aminofilina intravenosa y/o el empleo de
 ipratropio (administrado mediante nebulizador). Se ha comunicado también que
 glucagón (de 1 a 2 mg administrados por vía intravenosa) produce un efecto
 broncodilatador en pacientes asmáticos. En casos graves, se puede requerir
 oxígeno o ventilación asistida.**

**Debe evitarse la administración concomitante de betabloqueantes y bloqueantes
 del canal del calcio con efectos inotrópicos negativos (por ejemplo, verapamilo y
 diltiazem) ya que puede causar un aumento de estos efectos, particularmente en
 pacientes con disfunción ventricular y/o alteraciones en la conducción sino-
 auricular o aurículo-ventricular. Esto puede originar hipotensión grave, bradicardia
 e insuficiencia cardíaca. Debido a esto, cuando se esté administrando un
 betabloqueante o un bloqueante del canal del calcio es necesario interrumpir el**

tratamiento 48 horas antes de la administración vía intravenosa del otro (bloqueante del canal de calcio o betabloqueante, respectivamente).

Insuficiencia hepática o renal grave: Se debe administrar con precaución y seleccionar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa

Bloqueo auriculoventricular de grado I:

Se debe proceder con precaución si se administra propranolol a pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.

Cirrosis hepática descompensada:

Debe utilizarse el propranolol con precaución en los pacientes con cirrosis descompensada.

El propranolol podría enmascarar signos de tirotoxicosis.

El propranolol podría enmascarar signos de hipoglucemia (especialmente la taquicardia).

Se debe proceder con precaución con los pacientes diabéticos con tratamiento hipoglucémico concomitante. Propranolol puede prolongar la respuesta hipoglucémica a la insulina. El propranolol puede prolongar los episodios hipoglucémicos en dichos pacientes. En ocasiones el propranolol podría provocar hipoglucemia incluso en personas no diabéticas, como recién nacidos, lactantes, niños, pacientes de edad avanzada, pacientes en hemodiálisis, pacientes con hepatopatía crónica, pacientes que tomen una sobredosis y en ayuno prolongado. En pacientes aislados y con muy escasa frecuencia se ha producido con propranolol hipoglucemia grave con convulsiones y/o coma. Una de las acciones farmacológicas del propranolol es reducir la frecuencia cardíaca; en los casos en que los síntomas puedan atribuirse a una frecuencia cardíaca lenta, podrá reducirse la dosis.

Se debe tener especial cuidado con los pacientes cuya reserva cardíaca es mala. Se deben evitar los bloqueantes de los receptores adrenérgicos beta en la insuficiencia cardíaca sintomática; no obstante, pueden utilizarse en pacientes cuyos signos de insuficiencia hayan sido controlados.

El propranolol puede agravar una reacción anafiláctica. Los bloqueantes de los receptores adrenérgicos beta pueden provocar una reacción más grave a una serie de alérgenos cuando se administran a pacientes con antecedentes de reacciones anafilácticas a dichos alérgenos. Estos pacientes pueden no responder a las dosis habituales de adrenalina que se utilizan para tratar las reacciones alérgicas. Es

necesario proceder con especial precaución al utilizar bloqueantes de los receptores adrenérgicos beta en pacientes con antecedentes de anafilaxis.

La función hepática se deteriorará en pacientes con hipertensión portal, que pueden desarrollar encefalopatía hepática. Varias notificaciones sugieren que el tratamiento con propranolol podría aumentar el riesgo de sufrir encefalopatía hepática.

Aunque está contraindicado en varios trastornos circulatorios periféricos, los bloqueantes de los receptores adrenérgicos beta también pueden agravar formas menos graves. Por lo tanto, el propranolol debe utilizarse con mucha precaución en afecciones como la enfermedad/síndrome de Raynaud o la claudicación intermitente.

Se han notificado casos aislados de síndrome similar a la miastenia gravis o de exacerbación de la miastenia gravis en pacientes que habían recibido propranolol. Los bloqueantes de los receptores adrenérgicos beta no deben utilizarse en el feocromocitoma sin tratar; no obstante en pacientes con feocromocitoma se puede administrar un bloqueante alfa de forma concomitante.

Cirugía:

Cuando se decida interrumpir un bloqueo beta como preparativo para una intervención quirúrgica, se debe interrumpir el tratamiento durante al menos 48 horas. La continuación del bloqueo beta reduce el riesgo de arritmias durante la inducción y la intubación, pero también puede aumentar el riesgo de hipotensión. Si se decide continuar el tratamiento, es preciso proceder con precaución con el uso de ciertos anestésicos. Se puede proteger al paciente de reacciones vagales mediante la administración intravenosa de atropina.

Lactosa:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Embarazo:

No hay datos suficientes del uso del propranolol en mujeres embarazadas para evaluar si posee efectos nocivos. Hasta ahora no existe evidencia de un mayor riesgo de malformaciones congénitas en humanos. Los estudios realizados en animales no indican efectos nocivos sobre la reproducción. A tenor del mecanismo farmacodinámico de acción, se debe tener en cuenta la posible inducción de efectos secundarios sobre el feto y el recién nacido al utilizarse en la última fase

del embarazo (en especial bradicardia, hipoglucemia e hipotensión). En general, los bloqueantes beta reducen el flujo sanguíneo de la placenta lo que puede originar muerte fetal intrauterina, inmadurez y partos prematuros. Existe un mayor riesgo de complicaciones cardíacas y pulmonares en el neonato durante el período post-natal. En general, no debe utilizarse Propranolol durante el embarazo, a no ser que la situación clínica de la paciente requiera tratamiento con propranolol.

Lactancia:

La mayoría de bloqueantes de los receptores adrenérgicos beta, especialmente los compuestos lipófilos, pasarán a la leche materna aunque en una magnitud variable. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia materna durante la administración de estos compuestos.

Fertilidad: No se dispone de datos relevantes acerca del efecto sobre la fertilidad en los humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de reacción para conducir, utilizar maquinaria o trabajar puede verse afectada. Este efecto es mayor al inicio del tratamiento, cuando se aumenta la dosis, después de un cambio de tratamiento y cuando se consume alcohol. Debe tenerse en cuenta que ocasionalmente pueden presentarse mareo o cansancio.

Dosificación:

Para cambiar la dosis oral a IV es necesaria la titulación cuidadosa de la dosis intravenosa y las Equivalencias de dosis exactas debido a las características de la formulación oral. Las dosis oral e IV deben adaptarse a las necesidades del paciente. Al igual que con los bloqueantes de los receptores adrenérgicos beta, el tratamiento no debe interrumpirse bruscamente. La dosis deberá reducirse de forma gradual a lo largo de un periodo de entre 7 y 14 días. Se debe sustituir por la dosis equivalente de otro bloqueante de los receptores adrenérgicos beta o la retirada del propranolol debe ser gradual. Los pacientes deberán ser controlados durante la retirada, sobre todo aquellos con cardiopatía isquémica. El beneficio/riesgo de la retirada del beta-bloqueante deberá determinarse para cada paciente.

Hipertensión:

Inicialmente 40 mg dos o tres veces al día, que pueden aumentarse en 80 mg al día a intervalos semanales en función de la respuesta. El intervalo de dosis habitual es de 160-320 mg/día. Con el uso concurrente de diuréticos y/o vasodilatadores periféricos se logra una reducción aún mayor de la tensión arterial.

Angina de pecho: Dosis inicial es de 40 mg dos o tres veces al día, que puede aumentarse en la misma cantidad a intervalos semanales en función de la respuesta. La dosis puede aumentarse hasta 120- 240 mg al día.

Síndrome del infarto de miocardio: El tratamiento debe iniciarse una vez estabilizado el infarto de miocardio, con una dosis inicial de 40 mg dos o tres veces al día durante dos o tres días. Para mejorar el cumplimiento terapéutico, la dosis total diaria puede ser a partir de entonces de 80 mg dos veces al día.

Arritmias: 1 a 3 mg IV administrados bajo vigilancia de electrocardiograma y presión venosa central. (Tasa no superior a 1 mg / min para disminuir la posibilidad de reducir la presión sanguínea y causar paro cardíaco). Puede repetirse después de 2 minutos; y después de 4 horas se pueden dar dosis adicionales. Debe realizarse la Transferencia a la terapia oral tan pronto como sea posible.

Migraña: dosis inicial es de 40 mg dos o tres veces al día, puede aumentarse hasta 80- 160 mg al día.

Tembor esencial: La dosis inicial es de 40 mg dos o tres veces al día. Para estas indicaciones la dosis y los intervalos de administración deben adaptarse a las necesidades individuales de los pacientes.

Ansiedad: 40 mg oral 1 hora antes del evento.

Hemorragia gastrointestinal en pacientes con hipertensión portal y varices esofágicas: Se debe ajustar la dosis para alcanzar una reducción de la frecuencia cardíaca en reposo del 25%. La administración debe iniciarse con 40 mg dos veces al día, y aumentar a 80 mg dos veces al día en función de la respuesta de la frecuencia cardíaca. Si es necesario, se puede aumentar la dosis gradualmente hasta un máximo de 160 mg dos veces al día.

Hipertensión:

Inicialmente 40 mg dos o tres veces al día, que pueden aumentarse en 80 mg al día a intervalos semanales en función de la respuesta. El intervalo de dosis habitual es de 160-320 mg/día. Con el uso concurrente de diuréticos y/o vasodilatadores periféricos se logra una reducción aún mayor de la tensión arterial.

Cardiomiopatía obstructiva hipertrófica: La mayoría de los pacientes responden dentro del intervalo de dosis de 10-40 mg tres o cuatro veces al día.

Feocromocitoma: Tumor operable: liberación inmediata, 60 mg / día oral en dosis divididas durante 3 días antes de la cirugía, con bloqueador alfa-adrenérgico.

Tumor inoperable: liberación inmediata, 30 mg / día ORAL en dosis divididas, con bloqueador alfa-adrenérgico.

Tormenta de la tiroides

Inicial para el efecto rápido, 0,5 a 1 mg IV con monitorización cardiaca continua. Dosis posteriores de 2 a 3 mg IV durante 15 minutos, repetidas cada varias horas hasta que se observen los efectos.

Administración oral: 60 a 80 mg oralmente cada 4 horas. La dosis inicial oscila entre 10 mg y 40 mg dos o tres veces al día.

Población pediátrica: Arritmias: La dosis deberá determinarse en función del estado cardíaco del paciente y las circunstancias que requieran tratamiento de forma individual.

Niños y adolescentes: 0,25-0,5 mg/kg 3-4 veces al día, en función de la respuesta clínica.

Pacientes de edad avanzada: Se debe determinar la dosis óptima de forma individual en función de la respuesta clínica.

Insuficiencia hepática: La biodisponibilidad del propranolol puede aumentar en los pacientes con insuficiencia hepática y es posible que sea necesario realizar ajustes en la dosis. Se recomienda una dosis inicial baja para los pacientes con hepatopatías graves (p. ej., cirrosis) (sin superar los 20 mg tres veces al día) con una atenta vigilancia de la respuesta al tratamiento (como el efecto sobre la frecuencia cardíaca).

Insuficiencia renal: Las concentraciones de propranolol pueden aumentar en los pacientes con insuficiencia renal significativa y hemodiálisis. Se debe proceder con precaución al iniciar el tratamiento y al seleccionar la dosis inicial.

Interacciones:

Combinación no recomendada

Broncodilatadores agonistas beta: Los bloqueantes beta no cardioselectivos antagonizan los efectos broncodilatadores de los broncodilatadores agonistas beta. El propranolol está contraindicado en los pacientes asmáticos.

Bloqueantes del canal del calcio (verapamilo, diltiazem o bepridilo): Los bloqueantes del canal del calcio y los bloqueantes beta tienen efectos aditivos sobre la conducción auriculoventricular y la función del nódulo sinusal y pueden causar bradicardia e hipotensión. Debe evitarse la combinación con propranolol, especialmente en pacientes con descompensación cardíaca.

Fingolimod: Potenciación de los efectos bradicárdicos con desenlaces posiblemente mortales. No se debe iniciar el tratamiento con fingolimod en pacientes que reciban bloqueantes beta. En el caso de combinación, se recomienda la supervisión adecuada para iniciar el tratamiento, al menos la supervisión nocturna.

Barbitúricos: Los niveles plasmáticos y los efectos de los bloqueantes beta se reducen con los barbitúricos. Los barbitúricos son potentes inductores de las enzimas hepáticas que pueden aumentar el metabolismo del propranolol.

Propafenona: Los niveles plasmáticos de propranolol pueden aumentar un 100% con la propafenona. Probablemente se debe a que el propranolol es parcialmente metabolizado por la misma enzima que la propafenona (CYP2D6). Esta combinación tampoco es aconsejable porque la propafenona tiene efectos inotrópicos negativos.

Warfarina: Propranolol puede causar una reducción del aclaramiento y aumentar la concentración plasmática de warfarina.

Inhibidores de MAO: El uso concomitante de IMAO (excepto los inhibidores de MAO-B) con antihipertensivos puede reducir el efecto antihipertensor y provocar reacciones hipertensivas.

Glucósidos: Los glucósidos digitálicos en asociación con betabloqueantes pueden aumentar el tiempo de la conducción auriculo-ventricular.

Combinación que conviene utilizar con precaución y puede requerir un ajuste de la dosis

Amiodarona: Algunos informes de casos sugieren que los pacientes tratados con amiodarona pueden tener bradicardia sinusal grave si reciben tratamiento concomitante con propranolol. La amiodarona tiene una semivida extremadamente larga (unos 50 días), lo que significa que las interacciones pueden producirse mucho después de suspender el tratamiento.

Antiarrítmicos de clase I (disopiramida, quinidina): Los antiarrítmicos de clase I y los bloqueantes beta tienen efectos inotrópicos negativos aditivos que pueden provocar hipotensión y efectos secundarios hemodinámicos graves en los pacientes con disfunción ventricular izquierda. Al parecer, la quinidina aumenta los niveles plasmáticos de propranolol al inhibir la CYP2D6, responsable de su eliminación. Por lo tanto, se deberá reducir la dosis de propranolol al iniciar el tratamiento con quinidina.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)/antirreumáticos: Los antiinflamatorios de tipo AINE contrarrestan el efecto antihipertensivo de los bloqueantes beta. Se ha estudiado principalmente con la indometacina. En un estudio sobre el diclofenaco no se pudo detectar dicha interacción. Se carece de datos sobre los inhibidores de COX-2.

Cimetidina: La cimetidina aumenta los niveles de propranolol en plasma, probablemente al inhibir su metabolismo de primer paso. Con la administración por vía oral puede existir riesgo de bradicardia, entre otros.

Alcohol: La ingesta concomitante de alcohol podría aumentar los niveles plasmáticos de propranolol.

Anestésicos: El uso concomitante de antagonistas adrenérgicos beta y anestésicos puede atenuar la taquicardia refleja y aumentar el riesgo de hipotensión (ver sección 4.4). Como regla general, evite la retirada súbita del tratamiento con bloqueantes beta. Se debe informar al anestesista cuando el paciente esté recibiendo antagonistas adrenérgicos beta. Se deberían evitar los agentes anestésicos que provoquen depresión miocárdica.

Epinefrina (adrenalina): Se dispone de una serie de informes sobre hipertensión grave y bradicardia intensa en pacientes tratados con propranolol y epinefrina. Estas observaciones clínicas han sido confirmadas por estudios con voluntarios sanos. También se ha sugerido que la administración intravascular de epinefrina puede desencadenar estas reacciones.

Fluvoxamina: La fluvoxamina inhibe el metabolismo oxidativo y aumenta las concentraciones plasmáticas de propranolol. Esto puede producir una bradicardia intensa.

Antihipertensivos de acción central (clonidina, moxonidina, metildopa): El uso concomitante de antihipertensivos de acción central puede empeorar la insuficiencia cardíaca disminuyendo el tono simpático central (reducción de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, vasodilatación). La retirada súbita, especialmente si se produce antes de la suspensión del tratamiento con bloqueantes beta, puede aumentar el riesgo de "hipertensión de rebote". En el caso que se administren ambos fármacos de forma concomitante, el betabloqueante deberá retirarse varios días antes de suspenderse la administración de clonidina. Si se sustituyera clonidina por la terapia con un betabloqueante, la introducción de los betabloqueantes deberá retrasarse varios días después de suspender la administración de clonidina.

Rifampicina: El metabolismo del propranolol puede verse aumentado por el potente efecto inductor de las enzimas hepáticas que provoca la rifampicina.

Bloqueantes alfa: El uso concomitante con bloqueantes alfa aumenta el riesgo de hipotensión, especialmente la hipotensión ortostática, la taquicardia y las palpitaciones.

Bloqueantes del canal del calcio dihidropiridínicos, por ejemplo, nifedipino: El uso concomitante puede aumentar el riesgo de hipotensión y se puede producir insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca latente.

Clorpromazina: El uso concurrente de clorpromazina con propranolol puede producir un aumento notable de los niveles plasmáticos de ambos fármacos, y aumentar así sus efectos sobre la frecuencia cardíaca y la presión arterial, así como un aumento del efecto antipsicótico de clorpromazina y de la actividad antihipertensiva de propranolol.

Lidocaína: La administración de propranolol durante la infusión de lidocaína puede aumentar la concentración plasmática de lidocaína en aproximadamente un 30%. Los pacientes que ya reciben propranolol tienden a tener unos niveles más elevados de lidocaína que los controles. Se debe evitar la combinación.

Antimigrañosos: Durante el tratamiento concomitante con propranolol éste inhibe el metabolismo de primer paso del rizatriptán, cuya AUC aumenta un 70%-80%. Se recomienda una dosis de 5 mg de rizatriptán para el tratamiento combinado. Se han notificado reacciones de vasoespásticas en algunos pacientes tratados con la combinación de ergotamina con propranolol.

Teofilina: El propranolol reduce el aclaramiento metabólico de la teofilina en aproximadamente el 30% a una dosis de 120 mg/día y un 50% a una dosis de 720 mg/día.

Insulina y antidiabéticos orales: El uso concomitante puede enmascarar ciertos síntomas de hipoglucemia (palpitaciones, taquicardia). El propranolol puede prolongar la respuesta hipoglucémica a la insulina.

Tabaco: El consumo de tabaco puede reducir los efectos beneficiosos de los bloqueantes beta sobre la frecuencia cardíaca y la tensión arterial.

Análisis de laboratorio: Interferencia con las analíticas: se han descrito interferencias del propranolol con la estimación de la bilirrubina sérica mediante el

método diazo y con la determinación de las catecolaminas mediante métodos de fluorescencia.

Reacciones adversas

Los efectos secundarios están relacionados principalmente con el efecto farmacológico. Los más frecuentes son la fatiga, incluida la debilidad muscular informada en el 3%-5% de los casos.

Las reacciones adversas relacionadas con el propranolol se indican a continuación, por órganos y sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

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).

Se han notificado las siguientes reacciones adversas, enumeradas por sistema:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raros: trombocitopenia.

Frecuencia no conocida: agranulocitosis.

Trastornos del sistema inmunológico

Raros: angioedema.

Trastornos endocrinos

Frecuencia no conocida: enmascaramiento de los signos de la tirotoxicosis.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raros: se han notificado casos de hipoglucemia en neonatos, lactantes, niños, pacientes de edad avanzada, pacientes en hemodiálisis, pacientes en tratamiento concomitante con antidiabéticos, pacientes con ayuno prolongado y pacientes con hepatopatía crónica. Cambios en el metabolismo de lípidos (cambios en las concentraciones sanguíneas de triglicéridos y colesterol). En casos raros la hipoglucemia grave puede provocar convulsiones o coma.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: trastornos del sueño, pesadillas.

Raros: alucinaciones, psicosis, cambios en el estado de ánimo.

Frecuencia no conocida: depresión.

Trastornos del sistema nervioso

Raros: confusión, pérdida de memoria, mareos, parestesias.

Muy raros: se han notificado casos aislados de síndrome similar a la miastenia gravis o de exacerbación de la miastenia gravis.

Frecuencia no conocida: cefalea, convulsiones relacionadas con hipoglucemia.

Trastornos oculares

Raros: trastornos visuales, xeroftalmia.

Frecuencia no conocida: conjuntivitis.

Trastornos cardíacos

Frecuentes: bradicardia.

Raros: Deterioro de la insuficiencia cardíaca, precipitación del bloqueo cardíaco, hipotensión postural que puede asociarse con síncope.

Frecuencia no conocida: empeoramiento de los ataques de angina de pecho.

Trastornos vasculares

Frecuentes: extremidades frías, síndrome de Raynaud.

Raras: exacerbación de la claudicación intermitente.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: ahogo.

Raros: puede producirse broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o antecedentes de crisis asmáticas, en ocasiones con un desenlace mortal.

Frecuencia no conocida: disnea.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos.

Frecuencia no conocida: estreñimiento, xerostomía.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raros: alopecia, púrpura, reacciones cutáneas psoriasiformes, exacerbación de la psoriasis, exantema.

Muy raros: se han informado casos aislados de hiperhidrosis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida: artralgia.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: reducción del flujo sanguíneo renal y el VFG.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuencia no conocida: impotencia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: fatiga y/o laxitud (a menudo transitoria).

Exploraciones complementarias:

Muy raros: se ha observado un aumento de AAN (anticuerpos antinucleares) con muchos bloqueantes beta. Su relevancia clínica no se conoce con certeza.

Se debe plantear la suspensión del fármaco si, según el juicio clínico, el bienestar del paciente se ve afectado negativamente por cualquiera de las reacciones anteriores. La suspensión del tratamiento con un bloqueante beta debe ser gradual. En el caso poco frecuente de intolerancia manifestada en forma de bradicardia e hipotensión, se deberá retirar el fármaco y, si es necesario, iniciar el tratamiento por sobredosis.

Condición De Venta: con fórmula médica

Vía de administración: oral, intravenosa, intramuscular

3.16.4. CICLOPIROX OLAMINA

Radicado : 2015170924
Expediente : 19961496
Interesado : Laboratorios Bussié S.A.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo Ciclopirox olamina en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración: Cada 100 ml de solución tópica contienen ciclopiroxolamina 1 g.

Forma farmacéutica: Solución tópica.

Indicaciones:

Antimicótico de uso externo: Este medicamento está indicado, en el tratamiento de las siguientes infecciones fúngicas superficiales de la piel:

- Dermatofitosis: Tinea pedis, Tinea cruris, Tinea corporis.
- Candidiasis cutáneas.
- Pitiriasis versicolor.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o a alguno de los excipientes.

Advertencias y Precauciones:

Se debe evitar el contacto con los ojos. Si accidentalmente se produjese contacto con los ojos, lavar con agua abundante y consultar con un oftalmólogo si fuese necesario.

Candidiasis: no se recomienda el uso de jabones de pH ácido (pH favorecedor de la proliferación de *Candida*).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños menores de 10 años, por lo que no se recomienda su uso.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de ciclopirox olamina en mujeres embarazadas (menos de 300 embarazos a los que se haya podido hacer un seguimiento). Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción tras la administración oral, tópica o subcutánea de ciclopirox olamina (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de ciclopirox olamina durante el embarazo.

Lactancia

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de ciclopirox olamina y sus metabolitos en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. ciclopirox olamina no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Ningún efecto sobre la fertilidad masculina y femenina se evidencia en estudios experimentales después de la administración de ciclopirox/ciclopirox olamina en ratas hasta 5 mg/kg/d.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

Dosificación y Grupo Etario:

Aplicar dos veces al día sobre las zonas cutáneas afectadas.

Duración del tratamiento: El tratamiento deberá continuarse hasta la desaparición de las manifestaciones cutáneas (generalmente de 1 a 2 semanas). Se recomienda proseguir el tratamiento durante 1 ó 2 semanas suplementarias para evitar recaídas.

Forma de administración: Uso cutáneo. Dejar secar después de la aplicación.

Vía de Administración: Vía tópica (externa).

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

Efectos Adversos:

Resumen del perfil de seguridad

- La hipersensibilidad y las vesículas en el lugar de aplicación requieren la interrupción del tratamiento.
- La exacerbación de los síntomas locales en el lugar de aplicación no requiere la interrupción del tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas (Clasificación MedDRA)	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico Poco frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes Frecuencia no conocida	Sensación de escozor en la piel Dermatitis de contacto*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Frecuentes Poco frecuentes	Empeoramiento Eritema en el lugar de aplicación Prurito en el lugar de aplicación Vesículas en el lugar de aplicación

* La dermatitis de contacto ha sido notificada en la experiencia post-comercialización.

Aunque no se han comunicado efectos sistémicos, estos deben tenerse en cuenta, en pacientes sometidos a un tratamiento prolongado en zonas extensas de la piel, cuando está rota la barrera cutánea, en las mucosas o bajo un vendaje oclusivo.

Condición de Venta: con formula facultativa.

Adicionalmente, revisada la documentación allegada la Sala recomienda al interesado ajustar las indicaciones a las aprobadas en la presente Acta, en el sentido de retirar las indicaciones de: "Dermatitis seborreica" y "Coadyuvante tópico en onicomicosis causada por dermatofitos y cándida"; y ajustar las Advertencias y precauciones, Interacciones y Reacciones adversas a las aprobadas en la presente Acta.

3.16.5. SULFADIAZINA DE PLATA

Radicado : 2016060822
 Expediente : 19964399
 Interesado : Laboratorio Internacional De Colombia S.A.S - Labinco S.A.S.

CONCEPTO: La presente unificación aplica para todos los productos con el principio activo sulfadiazina de plata en las siguientes concentraciones y formas farmacéuticas:

Concentración: Cada 100 g de crema contienen 1 g de sulfadiazina de plata.

Forma farmacéutica: Crema tópica.

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de quemaduras.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la sulfadiazina de plata, a las sulfonamidas o a alguno de los excipientes.

Debido al riesgo de kernicterus, sulfadiazina de plata no debe administrarse a recién nacidos prematuros o niños menores de 2 meses de edad, mujeres gestantes a término y durante el período de lactancia.

Advertencias y Precauciones:

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática se debe tener precaución por el riesgo de acumulación del medicamento; en estos casos es recomendable evitar la aplicación en lesiones de gran superficie y abiertas, sobre todo úlceras.

En caso de leucopenia se recomienda realizar un recuento leucocitario de control.

Se recomienda precaución en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, ya que puede producirse hemólisis.

Bajo la influencia de la luz solar, puede producirse una decoloración cutánea local y una coloración gris de la crema, por lo cual se recomienda no exponer las zonas tratadas con sulfadiazina de plata a la luz directa del sol.

Se han notificado reacciones cutáneas que pueden amenazar la vida del paciente como el síndrome de Steven Johnson (SSJ) y la necrolisis epidérmica tóxica (NET) asociadas al uso de sulfadiazina de plata.

Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. El periodo de mayor riesgo de aparición SSJ y NET es durante las primeras semanas de tratamiento.

Si se presentan síntomas o signos de SSJ o NET (por ejemplo erupción cutánea progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa) el tratamiento con sulfadiazina de plata debe ser suspendido.

Los mejores resultados en el manejo de SSJ y NET provienen de un diagnóstico precoz y la suspensión inmediata de cualquier fármaco sospechoso. La retirada precoz se asocia con un mejor pronóstico.

Si el paciente ha desarrollado el SSJ o NET por el uso de sulfadiazina de plata, no debe ser utilizado de nuevo en el paciente.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Categoría B del embarazo. No se han realizado estudios en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embriofetal, parto o desarrollo postnatal. No debe administrarse sulfadiazina de plata a la mujer embarazada a término por el riesgo de kernicterus.

Lactancia

No se sabe si la sulfadiazina de plata se excreta en la leche materna. Sin embargo, las sulfonamidas en general se excretan en la leche materna y se asocian con un aumento en la posibilidad de kernicterus. Se desconoce la posibilidad de efectos adversos en el infante debido a la exposición al fármaco en la leche. Debido a la posibilidad de eventos adversos graves, se recomienda discontinuar la lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios específicos, pero es poco probable que la sulfadiazina de plata ejerza algún efecto sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar

máquinas. No obstante, se recomienda precaución hasta que la respuesta a la terapia esté bien establecida.

Dosificación y Grupo Etario:

Inicialmente se debe lavar y limpiar la herida adecuadamente. Después, con una espátula estéril o con la mano cubierta con un guante estéril, se debe aplicar una capa de 3 mm de espesor sobre la superficie lesionada, cubriéndola con un vendaje adecuado.

Aplicar 1 o 2 veces diarias. Cuando sea necesario se reaplicará la crema en los sitios donde haya sido removida por la actividad del paciente.

En cada cambio de vendaje y reposición del medicamento, se deben eliminar primero los restos de la aplicación anterior, lavando cuidadosamente la herida con agua hervida tibia o solución salina isotónica.

El tratamiento no debe ser suspendido mientras exista la posibilidad de infección. En pacientes con insuficiencia renal o hepática se debe administrar con precaución.

Cada envase debe ser utilizado para un solo paciente.

Vía de Administración: Vía tópica (externa).

Interacciones:

El uso concomitante de colagenasa ó papaína y sulfadiazina de plata puede resultar en reducción de la efectividad de la papaina.

Efectos Adversos:

Los efectos adversos atribuidos a la aplicación de la sulfadiazina de plata se observan en aproximadamente el 2% de los pacientes y son, por lo general, leves y transitorios.

En ensayos clínicos se notificaron las siguientes reacciones adversas ordenadas según su frecuencia y sistema orgánico, utilizando la siguiente clasificación: 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 ($< 1/10.000$):

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Muy frecuentes: Leucopenia.

Además de las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos, en la experiencia pos comercialización se han recogido las siguientes reacciones adversas:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy raras: Eczema, dermatitis alérgica, decoloración cutánea por fotosensibilización.

Ya que la absorción cutánea es posible, y sobre todo en las heridas abiertas, no puede excluirse el riesgo de efectos sistémicos o complicaciones generales de las sulfamidas: hematológicas, renales, intestinales y cutáneas, de mayor riesgo de aparición en enfermos renales y hepáticos.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves: síndrome de Stevens Johson (SSJ) y necrolisis epidérmica tóxica (NET) Frecuencia: muy rara

Condición de Venta: sin fórmula facultativa.

Adicionalmente, revisada la documentación allegada la Sala recomienda al interesado ajustar las indicaciones a las aprobadas en Registro, en el sentido de retirar las indicaciones de: "Heridas quirúrgicas (ortopédicas, vasculares, plásticas, abdominales, ginecoobstétricas), Heridas accidentales, Ulceras (por presión o decúbito, circulatorias, traumáticas, lesiones cancerosas ulceradas), Injertos y sitios donantes", y ajustar las Contraindicaciones, Advertencias y precauciones, Interacciones y Reacciones adversas a las aprobadas en la presente Acta.

Para dar cumplimiento al artículo 15 de la Resolución 2014033531 de 2014 se deja constancia en la presente acta que los asuntos relacionados con los numerales del 3.2., al 3.16, corresponden a casos relacionados con el otorgamiento, modificación, renovación, llamado revisión de oficio y o cualquier otro trámite asociado a registros sanitarios que requieren de la expedición del correspondiente acto administrativo por parte de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, lo anterior sin perjuicio de la revisión integral de la presente acta, que deberá surtirse al interior de dicha Dependencia.

Siendo las 13:00 del día 28 de Abril de 2017, se da por terminada la sesión extraordinaria – presencial.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL G.
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMPB Comisión Revisora

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB Comisión Revisora

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria Ejecutiva SEMPB Comisión Revisora

FRANCISCO JAVIER ESTEBAN SIERRA
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Secretario Técnico de la Sala Especializada de Medicamentos
y Productos Biológicos de la Comisión Revisora