



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 07 DE 2020

SESIÓN ORDINARIA DEL 12 Y 16 DE JUNIO DE 2020

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
 - 3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología
 - 3.1.13 Unificaciones
 - 3.4 ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jorge Eliecer Olarte Caro
Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dra. Judith Del Carmen Mestre Arellano

Profesionales del Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas
Mónica Daniela Velandia Fonseca
Julie Alexandra Pedreros Alba

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 06 de 2020 SEM

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.9 Modificación de dosificación y posología

3.1.9.1. FENTANILO 0.1 mg SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 19908145
Radicado : 20191122276 / 20191248389 / 20201040138 / 20201054598
Fecha : 09/03/2020
Interesado : B. Braun Medical S.A.

Composición:

Cada ampolla por 2 mL contiene Citrato de Fentanilo equivalente a Fentanilo 0.1 mg

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Analgésico, narcótico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento, depresión respiratoria, cianosis, alcoholismo agudo, presión intracraneal elevada, asma bronquial. Adminístrese con precaución en pacientes con hipotiroidismo, miastenia grave, insuficiencia adrenocortical, hipertrofia prostática o shock. Solo debe ser administrado por anestesiólogos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019014912 emitido mediante Acta No. 24 de 2019, numeral 3.1.9.5, en el sentido de aclarar que el interesado presentó la información en el formato para presentación y evaluación de modificación (ASS-RSA-FM062) y alcance a la respuesta al auto, en el sentido de actualizar la información de seguridad en la sección de advertencias, precauciones y reacciones adversas, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de vía de administración
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de advertencias y precauciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Modificación de otras secciones
- Instrucciones de uso Versión Febrero 2020

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nueva dosificación:

Posología

La dosis de Fentanilo B. Braun se ajusta individualmente según edad, peso corporal, estado físico, condición patológica, medicación concomitante, tipo de intervención quirúrgica y de anestesia.

Se deben seguir las siguientes guías de dosificación:

Adultos

	Inicial	Complementaria
Respiración espontánea	50 – 200 µg	50 µg
Ventilación asistida	300 – 3500 µg	100 – 200 µg

Las dosis superiores a 4 mL de Solución inyectable (equivalentes a 200 µg de Fentanilo) solamente se utilizan para anestesia.

Para la medicación previa se pueden utilizar de 1 a 2 ml de Solución inyectable (equivalentes a 50 -100 µg de Fentanilo), 45 minutos antes de la inducción de anestesia vía intramuscular.

En pacientes adultos sin medicación previa, con la administración intravenosa de 2 ml de Solución inyectable (equivalentes a 100 µg de Fentanilo), se espera suficiente analgesia para procedimientos quirúrgicos de 10 a 20 minutos que impliquen baja intensidad de dolor.

10 ml de Solución inyectable en bolo (equivalentes a 500 µg de Fentanilo), proveen analgesia durante 1 hora. La analgesia generada es suficiente para cirugías moderadamente dolorosas.

Dosis de 1ml/ Kg de peso corporal (equivalentes a 50 µg de Fentanilo/ Kg de peso corporal) provee analgesia intensa durante 4-6 horas para cirugías intensamente estimulantes.

La Solución inyectable de Fentanilo también se puede administrar por infusión. En los pacientes ventilados, una dosis de carga se puede administrar por infusión rápida a 1 µg/Kg/min durante los primeros 10 minutos seguida por una infusión de 0,1 µg/Kg/min. Alternativamente se puede dar un bolo de Fentanilo como dosis de carga. Las tasas de infusión deben ajustarse a la respuesta individual del paciente; tasas de infusión más bajas pueden ser apropiadas.



Excepto si se planea la ventilación postoperatoria, la infusión debe suspenderse 40 minutos antes de finalizar la cirugía.

Tasas de infusión bajas ej.: 0,05-0,08 µg/Kg/min son necesarias si se debe mantener la ventilación espontánea. Tasas de infusión altas se han utilizado en cirugía cardíaca (hasta 3 µg/Kg/min).

Pacientes de edad avanzada y debilitados

Se recomienda reducir la dosis en los pacientes de edad avanzada y debilitados. Para determinar las dosis complementarias se debe considerar el efecto de la dosis inicial.

Pacientes con obesidad mórbida (IMC mayor a 40 Kg/m²)

Si la dosis se determina según el peso corporal total, los pacientes con obesidad mórbida están en riesgo de sufrir una sobredosis. Para evitar dosis excesivas en estos pacientes es necesario considerar el peso corporal magro.

Pacientes que reciben depresores centrales de forma concomitante

Se requiere adaptar la dosis.

Población pediátrica

Adolescentes de 12 a 17 años
Seguir la recomendación de adultos

Niños de 2 a 11 años

	Edad	Inicial	Complementaria
Respiración espontánea	2 – 11 años	1 – 3 µg/ Kg	1 – 1,25 µg/ Kg
Ventilación asistida	2 – 11 años	1 – 3 µg/ Kg	1 – 1,25 µg/ Kg

Niños menores de 2 años

No se ha establecido la seguridad y eficacia del Fentanilo en los niños menores de 2 años.

Uso en niños

La analgesia durante la operación, mejora de la anestesia con respiración espontánea:

Las técnicas que involucran analgesia en niños con respiración espontánea deben emplearse como parte de la técnica anestésica o de la técnica de analgesia/ sedación con



personal especializado en un ambiente apropiado que permita controlar la rigidez repentina de la pared torácica, la necesidad de intubación o el soporte de las vías aéreas en caso de apnea.

Nueva vía de Administración:

Forma de administración

Vía Intravenosa. Administrado en bolo o por infusión, en adultos y niños.

Vía Intramuscular.

El Fentanilo lo debe administrar exclusivamente personal idóneo y en un ambiente apropiado para el control de las vías aéreas

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Fentanilo, otros opioides o a los excipientes del medicamento.

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y Precauciones

El Fentanilo debe administrarse con precaución especialmente en los pacientes con depresión respiratoria y enfermedad obstructiva de las vías aéreas. En estos pacientes se debe controlar la ventilación.

Dependencia a fármacos y potencial de aviso

Tras la administración repetida de opioides puede desarrollarse tolerancia, dependencia física y dependencia psicológica. Los riesgos aumentan en pacientes con antecedentes personales de abuso de sustancias (incluyendo abuso o adicción a fármacos o al alcohol)

Síndrome de abstinencia

La administración repetida a intervalos cortos y por largos periodos de tiempo puede provocar el desarrollo del síndrome de abstinencia después de interrumpir la terapia. Este puede manifestarse con la aparición de los siguientes efectos secundarios: náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad, escalofríos, temblor y sudoración.

Después de la administración intravenosa del Fentanilo, se puede presentar un descenso transitorio de la presión arterial especialmente en los pacientes con hipovolemia. Se deben adoptar medidas apropiadas para mantener estable la presión arterial.

La administración de dosis superiores a los 200 µg de Fentanilo puede generar depresión respiratoria significativa y dosis dependiente. Los efectos farmacológicos del Fentanilo

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pueden ser revertidos con antagonistas narcóticos específicos ej. Naloxona. Se pueden requerir dosis adicionales del antagonista porque la depresión respiratoria tiene mayor duración que el efecto del antagonista opioide.

Cuando el Fentanilo se combina con los relajantes musculares no vagolíticos o si el paciente recibe cantidad insuficiente del anticolinérgico se puede presentar bradicardia o paro cardíaco. La bradicardia se puede antagonizar con la atropina.

Se puede presentar rigidez muscular (efecto similar al de la morfina).

Para evitar la rigidez, que también puede involucrar a los músculos torácicos, se utilizan las siguientes estrategias:

- Inyección intravenosa lenta (suficiente para las dosis bajas).
- Medicación previa con benzodiazepinas
- Uso de relajantes musculares

El Fentanilo ejerce un efecto débil anticolinérgico que puede conllevar al incremento de la presión del conducto biliar, taquicardia e hipertensión.

El Fentanilo lo debe administrar exclusivamente personal idóneo y en ambiente apropiado para el control de las vías aéreas. Se debe disponer del equipo de reanimación y de antagonistas opioides.

Al igual que con todos los analgésicos opioides, se debe tener precaución al administrar Fentanilo a pacientes con miastenia grave.

Debido al efecto inhibitor de la motilidad intestinal de los opioides, se debe tener precaución después de administrar opioides a los pacientes con enfermedades intestinales obstructivas o inflamatorias.

Es necesario ajustar la dosis y realizar un control posterior de los pacientes con hipotiroidismo, enfermedad pulmonar, disminución de la reserva respiratoria, alcoholismo, hiperplasia prostática e insuficiencia hepática o renal.

Los pacientes con terapia opioide crónica o con antecedentes de abuso de opiáceos pueden requerir dosis más altas. Al igual que con todos los opiáceos potentes, la analgesia profunda se caracteriza por una depresión respiratoria marcada, que puede persistir o reaparecer en el período postoperatorio temprano.

Se debe tener precaución después de grandes dosis o infusiones de Fentanilo y asegurar el restablecimiento y mantenimiento de la respiración espontánea adecuada antes de dar al paciente de alta.



La hiperventilación durante la anestesia puede alterar la respuesta de los pacientes al CO₂, lo que afectaría la respiración postoperatoria.

Las inyecciones rápidas en bolo de opioides deben evitarse en pacientes con compromiso intracerebral; en estos pacientes la disminución transitoria de la presión arterial media ocasionalmente puede estar acompañada de la reducción transitoria de la presión de perfusión cerebral.

El uso de opioides a largo plazo puede causar insuficiencia suprarrenal.

Por el uso crónico de opioides se ha observado disminución reversible de los niveles de hormonas sexuales con síntomas como disminución de la libido, impotencia o infertilidad.

Síndrome serotoninérgico

Se recomienda tener precaución al administrar conjuntamente Fentanilo con medicamentos que alteran el sistema de neurotransmisión serotoninérgica.

Se puede presentar el síndrome serotoninérgico potencialmente fatal por el uso concomitante del Fentanilo a las dosis recomendadas y de los medicamentos serotoninérgicos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos (ATC), triptanes, antagonistas del receptor 5-HT₃, medicamentos que alteran el sistema de neurotransmisión serotoninérgica (ej.: mirtazapina, trazodona, tramadol) y medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina (incluyendo los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO)).

El síndrome serotoninérgico puede incluir alteraciones del estado mental (ej.: agitación, alucinaciones, coma); inestabilidad autonómica (ej.: taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia); anomalías neuromusculares (ej.: hiperreflexia, descoordinación, rigidez) y/o síntomas gastrointestinales (ej.: náusea, vómito, diarrea).

Si hay indicios de síndrome serotoninérgico se debe considerar la interrupción rápida del Fentanilo.

Se ha reportado reactividad cruzada entre la morfina, la codeína y otros narcóticos.

Precauciones sobre los excipientes

El medicamento contiene 3,54 mg de Sodio por mililitro, equivalente al 0,2% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS para un adulto (2g).

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones Adversas



Generales

La mayoría de las reacciones adversas del Fentanilo están estrechamente relacionadas con sus efectos farmacológicos. Por lo tanto, a excepción de las reacciones de hipersensibilidad que se indican a continuación, tanto la frecuencia como la severidad de las reacciones adversas son dosis dependientes.

Listado de reacciones adversas

Las frecuencias declaradas consideran el rango normal de dosis clínica y se clasifican según el número de pacientes tratados en:

Muy frecuente $\geq 1/10$

Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muy rara $< 1/10.000$

Desconocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema inmune

Desconocida: Reacciones de hipersensibilidad hasta choque anafiláctico

Trastornos endocrinos

Poco frecuente: Liberación de la hormona antidiurética

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: Agitación

Poco frecuente: Estado de humor eufórico

Desconocida: Delirio

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: Somnolencia, sedación, vértigo, aumento de la presión intracraneal.

Frecuente: Confusión, depresión del sistema nervioso central

Rara: Convulsiones

Desconocida: Mioclonía, síndrome serotoninérgico.

La administración de Fentanilo durante un largo período de tiempo puede provocar tolerancia. No se puede descartar el desarrollo de dependencia al medicamento.

Trastornos visuales

Muy frecuente: Miosis

Frecuente: Alteraciones de la visión

Trastornos cardíacos

Frecuente: Arritmias cardíacas, taquicardia, bradicardia

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Rara: Bradicardia severa hasta paro cardíaco, bradicardia que puede ser tratada con atropina.

Trastornos vasculares

Muy frecuente: Vasodilatación periférica

Frecuente: Hipotensión, hipertensión, hipotensión ortostática.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuente: Tos en la inducción de la anestesia (dosis-dependiente)

Frecuente: Apnea transitoria, depresión respiratoria postoperatoria

Rara: Hipercapnia, laringoespasma, depresión respiratoria severa hasta paro respiratorio (después de dosis altas). El efecto depresor respiratorio puede durar más que el efecto analgésico y reaparecer en el período postoperatorio. Por tanto es obligatorio realizar control postoperatorio.

Muy rara: Broncoespasmo, edema pulmonar

La conductancia de la vía aérea puede verse alterada por la rigidez y cierre de la glotis.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: Náusea, vómitos

Frecuente: Estreñimiento debido al efecto opioide específico del Fentanilo en el músculo liso.

Desconocido: Íleo

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: Reacciones cutáneas que se manifiestan con sudoración, prurito y urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuente: Después de dosis intravenosas altas puede aumentar la tensión de los músculos esqueléticos (rigidez muscular) especialmente rigidez torácica que altera la ventilación. Se puede requerir la aplicación de relajantes musculares.

Trastornos urinarios y renales

Frecuente: Retención urinaria

Trastornos generales y en el sitio de administración

Desconocido: Adicción, síndrome de abstinencia

Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimiento

Frecuente: Confusión postoperatoria

Población pediátrica

Después de infusiones de Fentanilo en niños durante largos períodos de tiempo, se han presentado alteraciones del movimiento, sensibilidad incrementada y síntomas de abstinencia de opioides.

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reporte de reacciones adversas

Se invita a los profesionales de la salud a reportar cualquier reacción adversa asociada al medicamento. Esto permite hacer seguimiento continuo del balance beneficio/ riesgo.

Nuevas interacciones

Interacciones

- Medicamentos depresores centrales

La medicación previa con opioides, barbitúricos, benzodiazepinas, neurolépticos, óxido nitroso, clonidina, etomidato, relajantes musculares no despolarizantes y no vagolíticos y otros depresores no selectivos del Sistema Nervioso Central, puede mejorar o prolongar los efectos cardiovasculares/ depresores respiratorios del Fentanilo.

Para evitar efectos depresores cardiovasculares/ respiratorios, especialmente potenciados, se puede adaptar la dosis.

- Medicamentos Serotoninérgicos

La administración concomitante del Fentanilo con un agente serotoninérgico, como los inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina (ISRS), de la recaptación de serotonina y norepinefrina o de la Monoamino oxidasa (IMAO), puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico, una afección potencialmente fatal.

- Sustratos, inhibidores o inductores del citocromo P450 Isoenzima CYP3A4

El Fentanilo (medicamento de alta depuración) es rápida y extensamente metabolizado principalmente a través del citocromo P450 Isoenzima CYP3A4. Los medicamentos concomitantes que son sustratos, inhibidores o inductores del citocromo P450 Isoenzima CYP3A4, pueden alterar la farmacocinética y los efectos del Fentanilo.

A) Inhibidores de CYP 3A4

La administración concomitante del Fentanilo con inhibidores de CYP3A4 puede generar el aumento de las concentraciones plasmáticas del Fentanilo. Para evitar depresión respiratoria prolongada o retrasada se debe ajustar la dosis de los medicamentos concomitantes por ejemplo: fluconazol, voriconazol, cimetidina, valproato, ritonavir.

Nota: El Itraconazol (un potente inhibidor del CYP3A4) administrado por vía oral en dosis de 200 mg/día durante 4 días, no tiene efecto significativo en la farmacocinética del Fentanilo intravenoso.

B) Inductores de CYP 3A4

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los medicamentos inductores del CYP3A4, aceleran la depuración plasmática del Fentanilo y reducen su eficacia ej.: carbamazepina, fenitoína.

C) Sustratos de CYP 3A4

La administración concomitante con otros sustratos de CYP3A4 puede incrementar los niveles plasmáticos de los medicamentos por ejemplo algunas benzodiazepinas, carbamazepina, fenitoína, valproato.

- Alcohol

El Fentanilo y el alcohol se potencian recíprocamente sus efectos.

Modificación de otras secciones:

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

No se disponen datos de uso del Fentanilo en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Por lo anterior no se recomienda utilizar Fentanilo durante el embarazo.

El Fentanilo no debe utilizarse durante el parto (incluyendo la cesárea) porque el fármaco atraviesa la placenta y puede provocar depresión respiratoria en el recién nacido. La transferencia placentaria (relación feto/madre) varía de 0,44 a 0,89.

En obstetricia el Fentanilo puede utilizarse por vía intravenosa después del pinzamiento del cordón umbilical.

Lactancia

El Fentanilo pasa a la leche materna. Después de la administración de Fentanilo, la lactancia debe suspenderse al menos por 24 horas.

Fertilidad

No se dispone de información clínica.

Efectos en la conducción y uso de máquinas

El Fentanilo tiene un efecto significativo en la capacidad de conducir y usar máquinas.

Después de aplicar Fentanilo, se debe advertir al paciente que su capacidad para conducir y usar máquinas puede verse alterada durante cierto tiempo. Los pacientes deben ir acompañados al salir del hospital

Sobredosis

Síntomas

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las manifestaciones de sobredosis por Fentanilo generalmente son una extensión de su efecto farmacológico. El cuadro clínico está definido principalmente por el grado de depresión respiratoria, que varía de bradipnea hasta apnea según la sensibilidad del individuo. Otros síntomas de sobredosis pueden ser: bradicardia hasta asistolia, disminución de la presión arterial, insuficiencia circulatoria, coma, actividad de tipo convulsivo, rigidez muscular de la pared torácica, torso y extremidades; y edema pulmonar.

Tratamiento

Debido a la depresión respiratoria, se debe asegurar el suministro de oxígeno y de ser necesario la ventilación asistida o controlada.

La depresión respiratoria del Fentanilo se puede contrarrestar con la administración de un antagonista opioide como la Naloxona. Los problemas respiratorios provocados por la rigidez muscular se pueden reducir o eliminar con la aplicación de un relajante muscular de acción periférica.

El paciente debe ser vigilado cuidadosamente. Se debe garantizar la temperatura corporal normal y el equilibrio del volumen de fluidos.

En caso de hipotensión grave y persistente, se debe considerar la hipovolemia y su compensación con terapia de líquidos parenterales.

Propiedades Farmacológicas

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico

Anestésico opioide

Código ATC: N01A H01

Mecanismo de acción

El Fentanilo es un analgésico y opioide de acción sedante con propiedades agonistas de los receptores μ . El comportamiento agonista de los receptores δ y κ es similar al de la morfina.

Efecto terapéutico

100 microgramos de Fentanilo intravenoso son equivalentes analgésicos de 10 mg de Morfina parenteral. Aunque el inicio de acción ocurre rápidamente, el efecto depresor respiratorio y analgésico máximo se alcanza después de algunos minutos.

Bajo condiciones normales, la duración del efecto analgésico es de 30 minutos después de la inyección intravenosa de 100 microgramos de Fentanilo.

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otros efectos farmacológicos

El Fentanilo exhibe relativamente pocos efectos cardiocirculatorios pero tiene un fuerte efecto depresor de la respiración. Los cambios hormonales inducidos por el estrés no son contrarrestados de manera confiable por el Fentanilo. Aunque se utilicen dosis altas de Fentanilo, el estímulo del dolor intraoperatorio puede incrementar la presión sanguínea.

Dependiendo de la dosis y la velocidad de inyección, el Fentanilo puede causar rigidez muscular, euforia, miosis y bradicardia. Las pruebas intradérmicas, los análisis de histamina en suero humano y las pruebas in vivo en perros, mostraron que la liberación clínicamente significativa de histamina ocurre pocas veces después de la aplicación de Fentanilo.

Todos los efectos del Fentanilo pueden ser contrarrestados por antagonistas opioides específicos como la naloxona.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

La absorción es completa después de la administración intravenosa.

Distribución

La concentración plasmática de Fentanilo disminuye rápidamente después de la inyección intravenosa. La disposición del Fentanilo es trifásica con vida media cercana a 1 minuto, 15 minutos y 6 horas. El volumen de distribución del compartimento central es de casi 15 litros, el volumen de distribución total es de aproximadamente 400 litros. Se pueden evidenciar niveles secundarios máximos plasmáticos.

Del 80 al 85% del Fentanilo se une a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación y eliminación

El Fentanilo se metaboliza rápida y principalmente en el hígado vía CYP 3A4, por lo general mediante N-desalquilación oxidativa. La velocidad de eliminación está alrededor de 0,5 L/ Kg/ h. Cerca del 75% de una dosis aplicada se elimina después de 72 horas por la orina. Aproximadamente el 10% se excreta como la sustancia original inalterada. El $t_{1/2}$ puede prolongarse especialmente en pacientes de edad avanzada o después de administración repetida.

Población pediátrica

Después de la inyección de dosis comparables de Fentanilo en bebés, niños y adultos; y durante 4 horas de observación, los niveles plasmáticos de Fentanilo fueron más bajos en bebés, moderados en niños y más altos en adultos. La depuración corporal total tiende a disminuir con la edad en los niños.

Datos de seguridad preclínicos

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos de acuerdo con los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogenicidad

Los estudios de toxicidad del desarrollo embrio-fetal realizados en ratas y conejos no revelaron malformaciones inducidas por el compuesto ni variaciones del desarrollo cuando se administró durante el período de organogénesis.

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, se observó un efecto mediado por los machos a dosis altas (300 µg/ Kg/ día, s.c.) y se considera secundario a los efectos sedantes del Fentanilo en los estudios con animales.

En los estudios de desarrollo prenatal y postnatal en ratas, la tasa de supervivencia de las crías se redujo significativamente con las dosis que causaron toxicidad materna grave. Otros hallazgos con las dosis maternas tóxicas fueron retraso en el desarrollo físico, de las funciones sensoriales, reflejos y comportamiento en las crías F1. Estos efectos podrían ser indirectos debido al cuidado materno alterado y/o disminución de la tasa de lactancia o al efecto directo del Fentanilo en las crías.

Los estudios de carcinogenicidad con Fentanilo (ensayo biológico alternativo dérmico de 26 semanas en ratones transgénicos Tg.AC, estudio de carcinogenicidad subcutánea de dos años en ratas) no revelaron ningún hallazgo indicativo de potencial oncogénico. En el estudio de carcinogenicidad en ratas, la evaluación de las láminas cerebrales evidenció lesiones cerebrales en los animales que recibieron dosis altas de citrato de fentanilo. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en humanos.

Propiedades Farmacéuticas

Excipientes

Cloruro de Sodio, agua para inyección.

Incompatibilidades

A excepción de las soluciones diluyentes mencionadas más adelante, Fentanilo B. Braun no debe mezclarse con otros medicamentos incluyendo: tiopental, metohexital, pentobarbital y nafcilina.

Vida útil

Sin abrir

2 años

Después de la primera apertura

Se debe utilizar inmediatamente

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tras la dilución

La estabilidad física y química de las diluciones ha sido demostrada durante 24 horas a 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente. De no ser así, las condiciones y los tiempos de almacenamiento antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían exceder las 24 horas entre 2 y 8°C, a menos que se haya diluido en un ambiente aséptico validado y controlado.

Condiciones de almacenamiento

Almacenar a temperatura inferior a 30°C en su envase y empaque original para protegerlo de la luz.

Presentaciones comerciales

Caja por 20 ampollas de 2 y 10 mL.

Condiciones de uso y eliminación

Cualquier residuo del medicamento debe desecharse en cumplimiento de la normatividad vigente. Las ampollas son de único uso. Descarte el contenido sobrante y la ampolla después del uso.

Utilice solamente si la solución es transparente e incolora y las ampollas tienen el cierre intacto.

El medicamento puede emplearse diluido o sin diluir. Los intervalos de dilución probados con soluciones de cloruro sódico al 0,9% (9mg/ml) y de glucosa al 5% (50mg/ml) son 1+1 y 1+25. Por lo tanto, la dilución máxima no debe exceder 1 parte de Fentanilo en 25 partes de las soluciones diluyentes: cloruro sódico (9mg/ml) o glucosa (50mg/ml).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 24 de 2019, numeral 3.1.9.5, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de vía de administración**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de advertencias y precauciones**
- **Modificación de reacciones adversas**

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Modificación de interacciones**
- **Modificación de otras secciones**
- **Instrucciones de uso Versión Febrero 2020**

Nueva dosificación:

Posología

La dosis de Fentanilo B. Braun se ajusta individualmente según edad, peso corporal, estado físico, condición patológica, medicación concomitante, tipo de intervención quirúrgica y de anestesia.

Se deben seguir las siguientes guías de dosificación:

Adultos

	Inicial	Complementaria
Respiración espontánea	50 – 200 µg	50 µg
Ventilación asistida	300 – 3500 µg	100 – 200 µg

Las dosis superiores a 4 mL de Solución inyectable (equivalentes a 200 µg de Fentanilo) solamente se utilizan para anestesia.

Para la medicación previa se pueden utilizar de 1 a 2 ml de Solución inyectable (equivalentes a 50 -100 µg de Fentanilo), 45 minutos antes de la inducción de anestesia vía intramuscular.

En pacientes adultos sin medicación previa, con la administración intravenosa de 2 ml de Solución inyectable (equivalentes a 100 µg de Fentanilo), se espera suficiente analgesia para procedimientos quirúrgicos de 10 a 20 minutos que impliquen baja intensidad de dolor.

10 ml de Solución inyectable en bolo (equivalentes a 500 µg de Fentanilo), proveen analgesia durante 1 hora. La analgesia generada es suficiente para cirugías moderadamente dolorosas.

Dosis de 1ml/ Kg de peso corporal (equivalentes a 50 µg de Fentanilo/ Kg de peso corporal) provee analgesia intensa durante 4-6 horas para cirugías intensamente estimulantes.

La Solución inyectable de Fentanilo también se puede administrar por infusión. En los pacientes ventilados, una dosis de carga se puede administrar por infusión rápida a 1 µg/Kg/min durante los primeros 10 minutos seguida por una infusión de 0,1 µg/Kg/min. Alternativamente se puede dar un bolo de Fentanilo como dosis de



carga. Las tasas de infusión deben ajustarse a la respuesta individual del paciente; tasas de infusión más bajas pueden ser apropiadas.

Excepto si se planea la ventilación postoperatoria, la infusión debe suspenderse 40 minutos antes de finalizar la cirugía.

Tasas de infusión bajas ej.: 0,05-0,08 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ son necesarias si se debe mantener la ventilación espontánea. Tasas de infusión altas se han utilizado en cirugía cardíaca (hasta 3 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$).

Pacientes de edad avanzada y debilitados

Se recomienda reducir la dosis en los pacientes de edad avanzada y debilitados. Para determinar las dosis complementarias se debe considerar el efecto de la dosis inicial.

Pacientes con obesidad mórbida (IMC mayor a 40 Kg/m^2)

Si la dosis se determina según el peso corporal total, los pacientes con obesidad mórbida están en riesgo de sufrir una sobredosis. Para evitar dosis excesivas en estos pacientes es necesario considerar el peso corporal magro.

Pacientes que reciben depresores centrales de forma concomitante

Se requiere adaptar la dosis.

Población pediátrica

Adolescentes de 12 a 17 años
Seguir la recomendación de adultos

Niños de 2 a 11 años

	Edad	Inicial	Complementaria
Respiración espontánea	2 – 11 años	1 – 3 $\mu\text{g}/\text{Kg}$	1 – 1,25 $\mu\text{g}/\text{Kg}$
Ventilación asistida	2 – 11 años	1 – 3 $\mu\text{g}/\text{Kg}$	1 – 1,25 $\mu\text{g}/\text{Kg}$

Niños menores de 2 años

No se ha establecido la seguridad y eficacia del Fentanilo en los niños menores de 2 años.

Uso en niños



La analgesia durante la operación, mejora de la anestesia con respiración espontánea:

Las técnicas que involucran analgesia en niños con respiración espontánea deben emplearse como parte de la técnica anestésica o de la técnica de analgesia/sedación con personal especializado en un ambiente apropiado que permita controlar la rigidez repentina de la pared torácica, la necesidad de intubación o el soporte de las vías aéreas en caso de apnea.

Nueva vía de Administración:

Forma de administración

Vía Intravenosa. Administrado en bolo o por infusión, en adultos y niños.

Vía Intramuscular.

El Fentanilo lo debe administrar exclusivamente personal idóneo y en un ambiente apropiado para el control de las vías aéreas

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al Fentanilo, otros opioides o a los excipientes del medicamento.

Asma aguda o severa

Sospecha de íleo paralítico

Antecedentes de consumo de Inhibidores de la Mao dos semanas previas al tratamiento

Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y Precauciones

El Fentanilo debe administrarse con precaución especialmente en los pacientes con depresión respiratoria y enfermedad obstructiva de las vías aéreas. En estos pacientes se debe controlar la ventilación.

Dependencia a fármacos y potencial de aviso

Tras la administración repetida de opioides puede desarrollarse tolerancia, dependenci física y dependencia psicológica. Los riesgos aumentan en pacientes con antecedentes personales de abuso de sustancias (incluyendo abuso o adicción a fármacos o al alcohol)

Síndrome de abstinencia

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración repetida a intervalos cortos y por largos periodos de tiempo puede provocar el desarrollo del síndrome de abstinencia después de interrumpir la terapia. Este puede manifestarse con la aparición de los siguientes efectos secundarios: náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad, escalofríos, temblor y sudoración.

Después de la administración intravenosa del Fentanilo, se puede presentar un descenso transitorio de la presión arterial especialmente en los pacientes con hipovolemia. Se deben adoptar medidas apropiadas para mantener estable la presión arterial.

La administración de dosis superiores a los 200 µg de Fentanilo puede generar depresión respiratoria significativa y dosis dependiente. Los efectos farmacológicos del Fentanilo pueden ser revertidos con antagonistas narcóticos específicos ej. Naloxona. Se pueden requerir dosis adicionales del antagonista porque la depresión respiratoria tiene mayor duración que el efecto del antagonista opioide.

Cuando el Fentanilo se combina con los relajantes musculares no vagolíticos o si el paciente recibe cantidad insuficiente del anticolinérgico se puede presentar bradicardia o paro cardíaco. La bradicardia se puede antagonizar con la atropina.

Se puede presentar rigidez muscular (efecto similar al de la morfina).

Para evitar la rigidez, que también puede involucrar a los músculos torácicos, se utilizan las siguientes estrategias:

- Inyección intravenosa lenta (suficiente para las dosis bajas).
- Medicación previa con benzodiazepinas
- Uso de relajantes musculares

El Fentanilo ejerce un efecto débil anticolinérgico que puede conllevar al incremento de la presión del conducto biliar, taquicardia e hipertensión.

El Fentanilo lo debe administrar exclusivamente personal idóneo y en ambiente apropiado para el control de las vías aéreas. Se debe disponer del equipo de reanimación y de antagonistas opioides.

Al igual que con todos los analgésicos opioides, se debe tener precaución al administrar Fentanilo a pacientes con miastenia grave.

Debido al efecto inhibitor de la motilidad intestinal de los opioides, se debe tener precaución después de administrar opioides a los pacientes con enfermedades intestinales obstructivas o inflamatorias.



Es necesario ajustar la dosis y realizar un control posterior de los pacientes con hipotiroidismo, enfermedad pulmonar, disminución de la reserva respiratoria, alcoholismo, hiperplasia prostática e insuficiencia hepática o renal.

Los pacientes con terapia opioide crónica o con antecedentes de abuso de opiáceos pueden requerir dosis más altas. Al igual que con todos los opiáceos potentes, la analgesia profunda se caracteriza por una depresión respiratoria marcada, que puede persistir o reaparecer en el período postoperatorio temprano.

Se debe tener precaución después de grandes dosis o infusiones de Fentanilo y asegurar el restablecimiento y mantenimiento de la respiración espontánea adecuada antes de dar al paciente de alta.

La hiperventilación durante la anestesia puede alterar la respuesta de los pacientes al CO₂, lo que afectaría la respiración postoperatoria.

Las inyecciones rápidas en bolo de opioides deben evitarse en pacientes con compromiso intracerebral; en estos pacientes la disminución transitoria de la presión arterial media ocasionalmente puede estar acompañada de la reducción transitoria de la presión de perfusión cerebral.

El uso de opioides a largo plazo puede causar insuficiencia suprarrenal.

Por el uso crónico de opioides se ha observado disminución reversible de los niveles de hormonas sexuales con síntomas como disminución de la libido, impotencia o infertilidad.

Síndrome serotoninérgico

Se recomienda tener precaución al administrar conjuntamente Fentanilo con medicamentos que alteran el sistema de neurotransmisión serotoninérgica.

Se puede presentar el síndrome serotoninérgico potencialmente fatal por el uso concomitante del Fentanilo a las dosis recomendadas y de los medicamentos serotoninérgicos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos (ATC), triptanes, antagonistas del receptor 5-HT₃, medicamentos que alteran el sistema de neurotransmisión serotoninérgica (ej.: mirtazapina, trazodona, tramadol) y medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina (incluyendo los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO)).

El síndrome serotoninérgico puede incluir alteraciones del estado mental (ej.: agitación, alucinaciones, coma); inestabilidad autonómica (ej.: taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia); anomalías neuromusculares (ej.: hiperreflexia, descoordinación, rigidez) y/o síntomas gastrointestinales (ej.: náusea, vómito, diarrea).



Si hay indicios de síndrome serotoninérgico se debe considerar la interrupción rápida del Fentanilo.

Se ha reportado reactividad cruzada entre la morfina, la codeína y otros narcóticos.

Precauciones sobre los excipientes

El medicamento contiene 3,54 mg de Sodio por mililitro, equivalente al 0,2% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS para un adulto (2g).

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones Adversas

Generales

La mayoría de las reacciones adversas del Fentanilo están estrechamente relacionadas con sus efectos farmacológicos. Por lo tanto, a excepción de las reacciones de hipersensibilidad que se indican a continuación, tanto la frecuencia como la severidad de las reacciones adversas son dosis dependientes.

Listado de reacciones adversas

Las frecuencias declaradas consideran el rango normal de dosis clínica y se clasifican según el número de pacientes tratados en:

Muy frecuente $\geq 1/10$

Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Rara $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muy rara $< 1/10.000$

Desconocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos del sistema inmune

Desconocida: Reacciones de hipersensibilidad hasta choque anafiláctico

Trastornos endocrinos

Poco frecuente: Liberación de la hormona antidiurética

Trastornos psiquiátricos

Frecuente: Agitación

Poco frecuente: Estado de humor eufórico

Desconocida: Delirio

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: Somnolencia, sedación, vértigo, aumento de la presión intracraneal.

Frecuente: Confusión, depresión del sistema nervioso central

Rara: Convulsiones

Desconocida: Mioclonía, síndrome serotoninérgico.

La administración de Fentanilo durante un largo período de tiempo puede provocar tolerancia. No se puede descartar el desarrollo de dependencia al medicamento.

Trastornos visuales

Muy frecuente: Miosis

Frecuente: Alteraciones de la visión

Trastornos cardíacos

Frecuente: Arritmias cardíacas, taquicardia, bradicardia

Rara: Bradicardia severa hasta paro cardíaco, bradicardia que puede ser tratada con atropina.

Trastornos vasculares

Muy frecuente: Vasodilatación periférica

Frecuente: Hipotensión, hipertensión, hipotensión ortostática.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuente: Tos en la inducción de la anestesia (dosis-dependiente)

Frecuente: Apnea transitoria, depresión respiratoria postoperatoria

Rara: Hipercapnia, laringoespasma, depresión respiratoria severa hasta paro respiratorio (después de dosis altas). El efecto depresor respiratorio puede durar más que el efecto analgésico y reaparecer en el período postoperatorio. Por tanto es obligatorio realizar control postoperatorio.

Muy rara: Broncoespasmo, edema pulmonar

La conductancia de la vía aérea puede verse alterada por la rigidez y cierre de la glotis.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: Náusea, vómitos

Frecuente: Estreñimiento debido al efecto opioide específico del Fentanilo en el músculo liso.

Desconocido: Íleo

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: Reacciones cutáneas que se manifiestan con sudoración, prurito y urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy frecuente: Después de dosis intravenosas altas puede aumentar la tensión de los músculos esqueléticos (rigidez muscular) especialmente rigidez torácica que altera la ventilación. Se puede requerir la aplicación de relajantes musculares.

Trastornos urinarios y renales

Frecuente: Retención urinaria

Trastornos generales y en el sitio de administración

Desconocido: Adicción, síndrome de abstinencia

Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimiento

Frecuente: Confusión postoperatoria

Población pediátrica

Después de infusiones de Fentanilo en niños durante largos períodos de tiempo, se han presentado alteraciones del movimiento, sensibilidad incrementada y síntomas de abstinencia de opioides.

Reporte de reacciones adversas

Se invita a los profesionales de la salud a reportar cualquier reacción adversa asociada al medicamento. Esto permite hacer seguimiento continuo del balance beneficio/ riesgo.

Nuevas interacciones

Interacciones

- **Medicamentos depresores centrales**

La medicación previa con opioides, barbitúricos, benzodiazepinas, neurolépticos, óxido nitroso, clonidina, etomidato, relajantes musculares no despolarizantes y no vagolíticos y otros depresores no selectivos del Sistema Nervioso Central, puede mejorar o prolongar los efectos cardiovasculares/ depresores respiratorios del Fentanilo.

Para evitar efectos depresores cardiovasculares/ respiratorios, especialmente potenciados, se puede adaptar la dosis.

- **Medicamentos Serotoninérgicos**

La administración concomitante del Fentanilo con un agente serotoninérgico, como los inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina (ISRS), de la recaptación de serotonina y norepinefrina o de la Monoamino oxidasa (IMAO), puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico, una afección potencialmente fatal.



- **Sustratos, inhibidores o inductores del citocromo P450 Isoenzima CYP3A4**
El Fentanilo (medicamento de alta depuración) es rápida y extensamente metabolizado principalmente a través del citocromo P450 Isoenzima CYP3A4. Los medicamentos concomitantes que son sustratos, inhibidores o inductores del citocromo P450 Isoenzima CYP3A4, pueden alterar la farmacocinética y los efectos del Fentanilo.

A) Inhibidores de CYP 3A4

La administración concomitante del Fentanilo con inhibidores de CYP3A4 puede generar el aumento de las concentraciones plasmáticas del Fentanilo. Para evitar depresión respiratoria prolongada o retrasada se debe ajustar la dosis de los medicamentos concomitantes por ejemplo: fluconazol, voriconazol, cimetidina, valproato, ritonavir.

Nota: El Itraconazol (un potente inhibidor del CYP3A4) administrado por vía oral en dosis de 200 mg/día durante 4 días, no tiene efecto significativo en la farmacocinética del Fentanilo intravenoso.

B) Inductores de CYP 3A4

Los medicamentos inductores del CYP3A4, aceleran la depuración plasmática del Fentanilo y reducen su eficacia ej.: carbamazepina, fenitoína.

C) Sustratos de CYP 3A4

La administración concomitante con otros sustratos de CYP3A4 puede incrementar los niveles plasmáticos de los medicamentos por ejemplo algunas benzodiazepinas, carbamazepina, fenitoína, valproato.

- **Alcohol**

El Fentanilo y el alcohol se potencian recíprocamente sus efectos.

Modificación de otras secciones:

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

No se disponen datos de uso del Fentanilo en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Por lo anterior no se recomienda utilizar Fentanilo durante el embarazo.

El Fentanilo no debe utilizarse durante el parto (incluyendo la cesárea) porque el fármaco atraviesa la placenta y puede provocar depresión respiratoria en el recién nacido. La transferencia placentaria (relación feto/madre) varía de 0,44 a 0,89.



En obstetricia el Fentanilo puede utilizarse por vía intravenosa después del pinzamiento del cordón umbilical.

Lactancia

El Fentanilo pasa a la leche materna. Después de la administración de Fentanilo, la lactancia debe suspenderse al menos por 24 horas.

Fertilidad

No se dispone de información clínica.

Efectos en la conducción y uso de máquinas

El Fentanilo tiene un efecto significativo en la capacidad de conducir y usar máquinas.

Después de aplicar Fentanilo, se debe advertir al paciente que su capacidad para conducir y usar máquinas puede verse alterada durante cierto tiempo. Los pacientes deben ir acompañados al salir del hospital

Sobredosis

Síntomas

Las manifestaciones de sobredosis por Fentanilo generalmente son una extensión de su efecto farmacológico. El cuadro clínico está definido principalmente por el grado de depresión respiratoria, que varía de bradipnea hasta apnea según la sensibilidad del individuo. Otros síntomas de sobredosis pueden ser: bradicardia hasta asistolia, disminución de la presión arterial, insuficiencia circulatoria, coma, actividad de tipo convulsivo, rigidez muscular de la pared torácica, torso y extremidades; y edema pulmonar.

Tratamiento

Debido a la depresión respiratoria, se debe asegurar el suministro de oxígeno y de ser necesario la ventilación asistida o controlada.

La depresión respiratoria del Fentanilo se puede contrarrestar con la administración de un antagonista opiode como la Naloxona. Los problemas respiratorios provocados por la rigidez muscular se pueden reducir o eliminar con la aplicación de un relajante muscular de acción periférica.

El paciente debe ser vigilado cuidadosamente. Se debe garantizar la temperatura corporal normal y el equilibrio del volumen de fluidos.



En caso de hipotensión grave y persistente, se debe considerar la hipovolemia y su compensación con terapia de líquidos parenterales.

Propiedades Farmacológicas

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico

Anestésico opioide

Código ATC: N01A H01

Mecanismo de acción

El Fentanilo es un analgésico y opioide de acción sedante con propiedades agonistas de los receptores μ . El comportamiento agonista de los receptores δ y κ es similar al de la morfina.

Efecto terapéutico

100 microgramos de Fentanilo intravenoso son equivalentes analgésicos de 10 mg de Morfina parenteral. Aunque el inicio de acción ocurre rápidamente, el efecto depresor respiratorio y analgésico máximo se alcanza después de algunos minutos.

Bajo condiciones normales, la duración del efecto analgésico es de 30 minutos después de la inyección intravenosa de 100 microgramos de Fentanilo.

Otros efectos farmacológicos

El Fentanilo exhibe relativamente pocos efectos cardiocirculatorios pero tiene un fuerte efecto depresor de la respiración. Los cambios hormonales inducidos por el estrés no son contrarrestados de manera confiable por el Fentanilo. Aunque se utilicen dosis altas de Fentanilo, el estímulo del dolor intraoperatorio puede incrementar la presión sanguínea.

Dependiendo de la dosis y la velocidad de inyección, el Fentanilo puede causar rigidez muscular, euforia, miosis y bradicardia. Las pruebas intradérmicas, los análisis de histamina en suero humano y las pruebas in vivo en perros, mostraron que la liberación clínicamente significativa de histamina ocurre pocas veces después de la aplicación de Fentanilo.

Todos los efectos del Fentanilo pueden ser contrarrestados por antagonistas opioides específicos como la naloxona.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

La absorción es completa después de la administración intravenosa.



Distribución

La concentración plasmática de Fentanilo disminuye rápidamente después de la inyección intravenosa. La disposición del Fentanilo es trifásica con vida media cercana a 1 minuto, 15 minutos y 6 horas. El volumen de distribución del compartimento central es de casi 15 litros, el volumen de distribución total es de aproximadamente 400 litros. Se pueden evidenciar niveles secundarios máximos plasmáticos.

Del 80 al 85% del Fentanilo se une a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación y eliminación

El Fentanilo se metaboliza rápida y principalmente en el hígado vía CYP 3A4, por lo general mediante N-desalquilación oxidativa. La velocidad de eliminación está alrededor de 0,5 L/ Kg/ h. Cerca del 75% de una dosis aplicada se elimina después de 72 horas por la orina. Aproximadamente el 10% se excreta como la sustancia original inalterada. El $t_{1/2}$ puede prolongarse especialmente en pacientes de edad avanzada o después de administración repetida.

Población pediátrica

Después de la inyección de dosis comparables de Fentanilo en bebés, niños y adultos; y durante 4 horas de observación, los niveles plasmáticos de Fentanilo fueron más bajos en bebés, moderados en niños y más altos en adultos. La depuración corporal total tiende a disminuir con la edad en los niños.

Datos de seguridad preclínicos

Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos de acuerdo con los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogenicidad

Los estudios de toxicidad del desarrollo embrio-fetal realizados en ratas y conejos no revelaron malformaciones inducidas por el compuesto ni variaciones del desarrollo cuando se administró durante el período de organogénesis.

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas, se observó un efecto mediado por los machos a dosis altas (300 μ g/ Kg/ día, s.c.) y se considera secundario a los efectos sedantes del Fentanilo en los estudios con animales.

En los estudios de desarrollo prenatal y postnatal en ratas, la tasa de supervivencia de las crías se redujo significativamente con las dosis que causaron toxicidad materna grave. Otros hallazgos con las dosis maternas tóxicas fueron retraso en el desarrollo físico, de las funciones sensoriales, reflejos y comportamiento en las crías F1. Estos efectos podrían ser indirectos debido al cuidado materno alterado y/o disminución de la tasa de lactancia o al efecto directo del Fentanilo en las crías.

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estudios de carcinogenicidad con Fentanilo (ensayo biológico alternativo dérmico de 26 semanas en ratones transgénicos Tg.AC, estudio de carcinogenicidad subcutánea de dos años en ratas) no revelaron ningún hallazgo indicativo de potencial oncogénico. En el estudio de carcinogenicidad en ratas, la evaluación de las láminas cerebrales evidenció lesiones cerebrales en los animales que recibieron dosis altas de citrato de fentanilo. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en humanos.

Propiedades Farmacéuticas

Excipientes

Cloruro de Sodio, agua para inyección.

Incompatibilidades

A excepción de las soluciones diluyentes mencionadas más adelante, Fentanilo B. Braun no debe mezclarse con otros medicamentos incluyendo: tiopental, metohexital, pentobarbital y nafcilina.

Vida útil

Sin abrir

2 años

Después de la primera apertura

Se debe utilizar inmediatamente

Tras la dilución

La estabilidad física y química de las diluciones ha sido demostrada durante 24 horas a 25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente. De no ser así, las condiciones y los tiempos de almacenamiento antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían exceder las 24 horas entre 2 y 8°C, a menos que se haya diluido en un ambiente aséptico validado y controlado.

Condiciones de almacenamiento

Almacenar a temperatura inferior a 30°C en su envase y empaque original para protegerlo de la luz.

Presentaciones comerciales

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Caja por 20 ampollas de 2 y 10 mL.

Condiciones de uso y eliminación

Cualquier residuo del medicamento debe desecharse en cumplimiento de la normatividad vigente. Las ampollas son de único uso. Descarte el contenido sobrante y la ampolla después del uso.

Utilice solamente si la solución es transparente e incolora y las ampollas tienen el cierre intacto.

El medicamento puede emplearse diluido o sin diluir. Los intervalos de dilución probados con soluciones de cloruro sódico al 0,9% (9mg/ml) y de glucosa al 5% (50mg/ml) son 1+1 y 1+25. Por lo tanto, la dilución máxima no debe exceder 1 parte de Fentanilo en 25 partes de las soluciones diluyentes: cloruro sódico (9mg/ml) o glucosa (50mg/ml).

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar las Instrucciones de uso, versión Febrero 2020, en cuanto a las contraindicaciones y presentarlos en la solicitud del registro sanitario.

3.1.9.2. AMOXICILINA POLVO PARA SUSPENSIÓN 500 MG/5 ML

Expediente : 11492
Radicado : 20191107176
Fecha : 06/06/2019
Interesado : Genfar S.A. / Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:

Cada 48,8 g de polvo para reconstituir a 100 mL de suspensión oral contiene 11,6192 g de amoxicilina trihidrato equivalente a 10 g de amoxicilina base.

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a suspensión oral.

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, la evaluación de la posología allegada por el interesado como respuesta al Auto No. 2019008991 emitido por el grupo, con el fin de continuar con la aprobación del trámite de la referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda que la posología para el producto de la referencia debe ser únicamente así:

Posología y Grupo etario:

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Depende de la edad, ruta de administración, peso y función renal del paciente, así como de la severidad de la infección y la sensibilidad del patógeno.

La información de dosificación esta proporcionada como el total de la dosis diaria, la cual es administrada en dosis divididas. El régimen más común es 3 veces por día. El tratamiento debería ser continuado por 48 a 72 horas luego del tiempo en el que se ha obtenido una respuesta clínica. Se recomienda por lo menos que un tratamiento de 10 días sea dado para cualquier infección causada por Streptococcus Beta hemolíticos para prevenir la ocurrencia de fiebre reumática aguda o glomerulonefritis.

La absorción de la amoxicilina no es afectada significativamente con la toma de alimentos.

Aunque la amoxicilina posee las características de baja toxicidad del grupo de los antibióticos penicilínicos, una evaluación periódica del funcionamiento de los órganos, incluyendo, funciones renales, hepáticas y hematopoyéticas es recomendado durante la terapia prolongada.

Niños de peso inferior a 40 kg

- 20 a 50mg/kg/día en dosis divididas.
- La dosis máxima recomendada: 150mg/kg/día en dosis divididas.
- Enfermedad de Lyme: 25 a 50 mg/kg/día en eritema crónico migratorio aislado y 100 mg/kg/día en caso de manifestaciones generalizadas, ambos por un mínimo de 12 días.

Adultos y niños de peso superior a 40 kg

- Dosis diaria total: 750 mg a 3 g administrados en dosis divididas
- Dosis oral máxima recomendada: 6 g/día en dosis divididas.
- Enfermedad de Lyme: 4g/día en eritema crónico migratorio aislado, y 6g/día en el caso de manifestaciones generalizadas, ambos por un mínimo de 12 días.
- Infecciones por Helicobacter Pylori: 750 mg a 1 g dos veces al día en combinación con un inhibidor de la bomba de protones (por ejemplo omeprazol, lanzoprazol) y otro antibiótico (por ejemplo claritromicina, metronidazol) por 7 días.
- Otitis aguda media: 750 mg dos veces al día por 2 días puede ser usado como una forma alternativa de tratamiento.

Ancianos

No se requieren ajustes para ancianos a menos que haya evidencia de enfermedad renal severa

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes que padecen insuficiencia renal experimentarán una demora en la excreción del antibiótico y, dependiendo del grado de disfunción, es posible que se requiera reducir la dosificación total diaria, de acuerdo con el siguiente esquema:

GFR (ml/min)	Adultos y niños de más de 40 kg	Niños de menos de 40 kg#
Mayor a 30	No se requiere ajuste	No se requiere ajuste
10 a 30	Máximo de 500 mg dos veces al día	15 mg/kg dado dos veces al día (máximo de 500 mg/ dos veces al día)
Menos de 10	Máximo de 500 mg/día	15 mg/kg dado como una dosis diaria sencilla (máximo de 500 mg)

#En la mayoría de casos, se prefiere la terapia parenteral.

- **Pacientes que reciben diálisis peritoneal:**

Máximo 500 mg/día de amoxicilina. La misma dosificación empleada en los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina menor que 10 mL/min). La amoxicilina no se elimina mediante diálisis peritoneal.

- **Pacientes que reciben hemodiálisis:** La misma dosificación empleada en los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina menor que 10 mL/min).

La amoxicilina se elimina de la circulación mediante hemodiálisis. Por tanto, es posible administrar 1 dosis adicional (500 mg en adultos ó 15 mg/kg en niños con pesos corporales inferiores a 40 kg) durante la diálisis y al final de cada diálisis.

- **Profilaxis de endocarditis:** véase la siguiente tabla.

- **Profilaxis de endocarditis:** Se deben tener en consideración las guías oficiales y/o formularios hospitalarios y dentales.



Condición		Adultos y niños de más de 40 kg	Niños de menos de 40 kg
Intervenciones dentales: En pacientes con el riesgo más alto de endocarditis infecciosa que requieren manipulación gingival o región periapical de los dientes, o con perforación de la mucosa oral.	Pacientes que no reciben anestesia general.	2 g en dosis única oral de 30 a 60 minutos antes del procedimiento.	50 mg/kg en dosis única oral de 30 a 60 minutos antes del procedimiento.

Condición		Adultos y niños de más de 40 kg	Niños de menos de 40 kg
Intervenciones dentales: En pacientes con el riesgo más alto de endocarditis infecciosa que requieren manipulación gingival o región periapical de los dientes, o con perforación de la mucosa oral.	Pacientes que reciben anestesia general: los antibióticos orales no son apropiados.	2 g en dosis IV única de 30 a 60 minutos antes del procedimiento.	50 mg/kg en dosis IV única de 30 a 60 minutos antes del procedimiento.

La terapia parenteral se indica cuando la administración oral es inadecuada o no puede practicarse y, particularmente, en el tratamiento urgente de infecciones severas.

La sala recomienda no modificar la posología, ya que no se allegó soportes para justificar la modificación en las indicaciones solicitadas, por tanto debe acoger la posología conceptuada en Acta.

3.1.9.3. MEDROL 4 MG TABLETAS MEDROL 16 MG TABLETAS

Expediente : 34501 / 46144
Radicado : 20191163324 / 20191163328
Fecha : 23/08/2019
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

- Cada tableta contiene 4 mg de Metilprednisolona
- Cada tableta contiene 16 mg de Metilprednisolona micronizada

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Terapia corticosteroide.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones:

Las tabletas de metilprednisolona están contraindicadas en los pacientes que tienen:

- Infecciones fúngicas sistémicas.
- Hipersensibilidad conocida a la metilprednisolona o a cualquier componente de la formulación.
- La administración de vacuna vivas o vivas atenuadas está contraindicada en pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticoesteroides.

Nuevas advertencias y precauciones:

Úlcera péptica, osteoporosis severa, psicosis o antecedentes de las mismas. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa, diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal, feocromocitoma, tuberculosis activa a menos que se utilicen medicamentos quimioterapéuticos."

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

- Modificación de dosificación
- Información para Prescribir basada en CDS versión 16.0 de Diciembre 03 de 2018 + CDS versión 17 Junio 26 de 2019
- Resumen de Contraindicaciones y advertencias

Nueva dosificación

No hay restricciones de edad para metilprednisolona

La dosificación inicial de metilprednisolona tabletas puede variar de 4 mg a 48 mg al día dependiendo de la patología específica a ser tratada. En situaciones de menor severidad, generalmente serán suficientes dosis bajas, mientras que algunos pacientes seleccionados requerirán dosis altas. Las situaciones clínicas en las cuales la terapia con dosis altas puede resultar indicada incluyen: edema cerebral (200-1000 mg/día), trasplante de órganos (hasta 7 mg/kg/día) y esclerosis múltiple. En el tratamiento de exacerbaciones agudas de esclerosis múltiple, se ha demostrado la eficacia de los regímenes orales de metilprednisolona de 500 mg/día durante 5 días o de 1000 mg/día

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



por 3 días. Si después de un período razonable se observa ausencia de respuesta clínica satisfactoria, se deberán discontinuar las tabletas de metilprednisolona y el paciente se deberá cambiar a otra terapia apropiada. Si se suspende el fármaco después de seguir un tratamiento de largo plazo, se recomienda efectuar dicho retiro gradualmente y no abruptamente.

Una vez se observe respuesta favorable, se deberá determinar la dosificación de mantenimiento adecuada, mediante reducción de la dosis inicial del fármaco con pequeñas disminuciones en intervalos de tiempo apropiados hasta la dosis más baja, que mantendrá una respuesta clínica adecuada. Se deberá tener en cuenta la necesidad de un monitoreo constante de la dosificación del fármaco. Entre las situaciones que pueden ameritar ajustes de dosificación se encuentran los cambios en el estado clínico secundarios a remisiones o exacerbaciones de la enfermedad, la respuesta al fármaco de cada individuo, y el efecto de la exposición del paciente a situaciones estresantes no directamente relacionadas con la enfermedad bajo tratamiento; en esta última situación, puede ser necesario incrementar la dosis de metilprednisolona tabletas durante un período consistente con la condición del paciente.

Se deberá hacer énfasis en que los requerimientos de dosificación son variables y se deberán individualizar con base en la enfermedad objeto de tratamiento y la respuesta observada en el paciente.

Terapia de días alternos (TDA)

La terapia de días alternos es un régimen de dosificación de corticosteroides en la cual se duplica la dosis diaria usual de corticosteroide y se administra día por medio. El propósito de esta modalidad de terapia es proporcionar al paciente que requiera un tratamiento a largo plazo -usando dosis farmacológicas- los efectos benéficos de los corticoides pero minimizando ciertos efectos indeseables, incluyendo la supresión del eje hipófisis-suprarrenal, el Estado Cushingoide, los síntomas de retiro de corticoides y la supresión del crecimiento en niños.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Información para Prescribir basada en CDS versión 16.0 de Diciembre 03 de 2018 + CDS versión 17 Junio 26 de 2019**
- **Resumen de Contraindicaciones y advertencias**

Nueva dosificación:

No hay restricciones de edad para metilprednisolona

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosificación inicial de metilprednisolona tabletas puede variar de 4 mg a 48 mg al día dependiendo de la patología específica a ser tratada. En situaciones de menor severidad, generalmente serán suficientes dosis bajas, mientras que algunos pacientes seleccionados requerirán dosis altas. Las situaciones clínicas en las cuales la terapia con dosis altas puede resultar indicada incluyen: edema cerebral (200-1000 mg/día), trasplante de órganos (hasta 7 mg/kg/día) y esclerosis múltiple. En el tratamiento de exacerbaciones agudas de esclerosis múltiple, se ha demostrado la eficacia de los regímenes orales de metilprednisolona de 500 mg/día durante 5 días o de 1000 mg/día por 3 días. Si después de un período razonable se observa ausencia de respuesta clínica satisfactoria, se deberán descontinuar las tabletas de metilprednisolona y el paciente se deberá cambiar a otra terapia apropiada. Si se suspende el fármaco después de seguir un tratamiento de largo plazo, se recomienda efectuar dicho retiro gradualmente y no abruptamente.

Una vez se observe respuesta favorable, se deberá determinar la dosificación de mantenimiento adecuada, mediante reducción de la dosis inicial del fármaco con pequeñas disminuciones en intervalos de tiempo apropiados hasta la dosis más baja, que mantendrá una respuesta clínica adecuada. Se deberá tener en cuenta la necesidad de un monitoreo constante de la dosificación del fármaco. Entre las situaciones que pueden ameritar ajustes de dosificación se encuentran los cambios en el estado clínico secundarios a remisiones o exacerbaciones de la enfermedad, la respuesta al fármaco de cada individuo, y el efecto de la exposición del paciente a situaciones estresantes no directamente relacionadas con la enfermedad bajo tratamiento; en esta última situación, puede ser necesario incrementar la dosis de metilprednisolona tabletas durante un período consistente con la condición del paciente.

Se deberá hacer énfasis en que los requerimientos de dosificación son variables y se deberán individualizar con base en la enfermedad objeto de tratamiento y la respuesta observada en el paciente.

Terapia de días alternos (TDA)

La terapia de días alternos es un régimen de dosificación de corticosteroides en la cual se duplica la dosis diaria usual de corticosteroide y se administra día por medio. El propósito de esta modalidad de terapia es proporcionar al paciente que requiera un tratamiento a largo plazo -usando dosis farmacológicas- los efectos benéficos de los corticoides pero minimizando ciertos efectos indeseables, incluyendo la supresión del eje hipófisis-suprarrenal, el Estado Cushingoide, los síntomas de retiro de corticoides y la supresión del crecimiento en niños.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir basada en CDS versión 16.0 de Diciembre 03 de 2018 + CDS versión 17 Junio 26 de 2019 y el resumen de contraindicaciones y advertencias.

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se le aclara al interesado que la Sala no recomienda información resumida en las cajas. La información farmacológica debe ser completa y estar incluida en el inserto.

3.1.9.4. SMOFKABIVEN® PERIFERICO EMULSION PARA INFUSION

Expediente : 20061748
Radicado : 20191253703
Fecha : 19/12/2019
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A

Composición:

Cada 1000 mL contienen:

Cámara 1 (Aminoven – solución de aminoácidos 10% + electrolito):

L-Alanina	14.00 g
L-Arginina	12.00 g
Glicina (ácido amino acético)	11.0g
L-Histidina	3.0 g
L-Isoleucina	5.0 g
L-Leucina	7.4 g
L-Acetato de Lisina (equivalente a L-Lisina 6.6 g)	9.3 g
L-Metionina	4.3 g
L-Fenilalanina	5.1 g
L-Prolina	11.2g
L-Serina	6.5 g
Taurina	1.0 g
L-Treonina	4.4 g
L-Triptofano	2.0 g
L-Tirosina	0.4 g
L-Valina	6.2 g
Cloruro de calcio dihidratado (correspondiente a cloruro de calcio 0.56 g)	0.74 g
Glicerofosfato de sodio (como hidrato)	4.18 g
Sulfato de magnesio heptahidratado (correspondiente a Sulfato de magnesio 1.2g)	2.47 g
Cloruro de potasio	4.48 g
Acetato de sodio trihidratado (correspondiente a acetato de sodio 3.4 g)	5.62 g
Sulfato de zinc heptahidratado (correspondiente a Sulfato de zinc 0.0129 g)	0.023 g

Cámara 2:

(Solución glucosa 13 %): glucosa monohidrato (equivalente a Glucosa 130 g) 134.0 g

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cámara 3:

(lípidos 20 %): Aceite de soya refinado	60.0 g
Triglicéridos de cadena media	60.0 g
Aceite de oliva refinado	50.0 g
Aceite de pescado rico en ácidos omega-3	30.0g

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Nutrición parenteral para pacientes de 3 años en adelante o cuando la nutrición oral o enteral es imposible, insuficiente o está contraindicada.

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

- Modificación de dosificación

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

- **Modificación de dosificación**

Nueva posología

La apariencia del producto después de mezclar las 3 cámaras es una emulsión blanca.

La habilidad del paciente para eliminar lípidos y metabolizar nitrógeno y glucosa, y los requerimientos nutricionales deben regir la dosis y la velocidad de la infusión.

La dosis debe individualizarse a la condición clínica del paciente, peso corporal (pc), requerimientos energéticos y nutricionales, ajustando la dosis basado en la ingesta oral/enteral adicional.

Los requerimientos de nitrógeno para el mantenimiento de la masa proteica corporal dependen de la condición del paciente (ej. Estado nutricional y grado del estrés catabólico o anabolismo).

Adultos

Los requerimientos son de 0.6-0.9 g aminoácidos/kg pc/día (0.10-0.15 g nitrógeno/kg pc/día) en el estado nutricionalmente normal o en condiciones de estrés catabólico leve. En pacientes con estrés metabólico moderado a alto con o sin desnutrición,



los requerimientos están en el rango de 0.9-1.6 g aminoácidos/kg pc/día (0.15-0.25 g nitrógeno/kg pc/día). En algunas condiciones muy especiales (ej. Quemaduras o anabolismo marcado) la necesidad de nitrógeno puede ser incluso mayor.

Dosis

El rango de dosis de 20- 40 ml SmofKabiven Periférico/kg pc/día proveerá 0.6-1.3 g aminoácidos/kg pc/día (correspondiente a 0.10 - 0,20 g nitrógeno/kg pc/día) y 14-28 kcal/kg pc/día de energía total (11-22 kcal/kg pc/día de energía no proteica).

Esto cubre la necesidad de la mayoría de los pacientes.

En pacientes obesos la dosis debe estar basada en el peso ideal estimado.

Velocidad de la Infusión:

La máxima velocidad de la infusión para glucosa es 0.25 g/kg pc/h, para aminoácidos 0.1 g/kg pc/h, y para lípidos 0.15 g/kg pc/h.

La velocidad de la infusión no debe exceder 3.0 ml/kg pc/h (correspondiente a 0.10g aminoácidos, 0.21 g glucosa y 0.08 g lípidos/kg pc/h). El periodo recomendado de infusión es de 14- 24 horas.

Dosis diaria máxima:

La dosis diaria máxima varía con la condición clínica del paciente y puede incluso cambiar día a día. La dosis diaria máxima recomendada es 40 ml/kg pc/día.

La dosis diaria máxima recomendada de 40 ml/kg pc/día proveerá 1.3 g aminoácidos/ kg pc/día (correspondiente a 0.20 g nitrógeno/kg pc/día), 2,8 g glucosa/kg pc/día, 1.1g lípidos/kg pc/día y un contenido total de energía de 28 kcal/kg pc/día (correspondiente a 22 kcal/kg pc/ día de energía no proteica).

Población pediátrica

Niños (2-11 años)

Dosis:

La dosis hasta 40 ml/kg pc/día debe ser regularmente ajustada a los requerimientos del paciente pediátrico que varía más que en un paciente adulto.

Velocidad de la Infusión:

La velocidad máxima de infusión recomendada es 3.0 ml/kg pc/h (correspondiente a 0.10 g aminoácidos/kg/h, 0.21 g/glucosa/kg/h y 0.08 g lípidos/kg/h).

El periodo de infusión recomendado es de 12-24 horas.

Si usa la dosis diaria máxima recomendada, la dosis debería infundirse durante un periodo de al menos de 13 horas y no exceda de la velocidad de infusión máxima recomendada, excepto en caso particular.



Dosis diaria máxima

La dosis diaria máxima varía con la condición clínica del paciente y puede hasta cambiar día a día. La dosis diaria máxima recomendada es 40 ml/kg pc/día.

Esta dosis diaria máxima recomendada de 40 ml/kg pc/día proveerá 1.3 g amino ácidos/kg pc/día (correspondiente a 0.20 g nitrógeno/kg pc/día), 2.8 g glucosa/kg pc/día, 1.1 g lípidos/kg pc/día y un contenido total de energía de 28 kcal/kg pc/día (correspondiente a 22 kcal/kg pc/día de energía no proteica).

Adolescentes (12-16/18 años)

En adolescentes, SmofKabiven Periférico puede ser usado como en los adultos

3.1.9.5. DIPROSPAN INYECTABLE JERINGA PRELLENADA

Expediente : 226529
Radicado : 20191083509 / 20191109430 / 20201092236
Fecha : 26/05/2020
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S

Composición:

Cada jeringa prellenada por 1 mL contiene 5 mg de Dipropionato de Betametasona equivalente a Betametasona + 2 mg de Fosfato Disódico de Betametasona equivalente a Betametasona

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Terapia corticosteroide

Contraindicaciones:

Infecciones fúngicas sistémicas, osteoporosis grave, psicosis o antecedentes de las mismas.

Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave. Diabetes mellitus, hipertensión arterial, tuberculosis activa a menos que se utilicen drogas quimioterápicas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020001843 emitido mediante Acta No. 24 del 2019 numeral 3.1.9.24 en el sentido de especificar la posología incluyendo intervalo de dosificación, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 08-2017A
- Información para prescribir versión 08-2017A

Nueva dosificación

Dosificación y administración

Agitar antes de usar.

La dosis es variable y debe ajustarse a las necesidades del paciente individual, con base a la condición tratada, su gravedad y la respuesta clínica del paciente.

Posología

La dosis debe ser lo más baja posible y el período de administración lo más corto posible. La dosis inicial debe mantenerse o ajustarse hasta que se obtenga una respuesta satisfactoria. Si, después de un tiempo razonable, no se observa una respuesta clínica satisfactoria, se debe interrumpir el tratamiento mediante una reducción gradual de la dosis de DIPROSPAN® Inyectable y elegir otro tratamiento adecuado.

En caso de respuesta positiva, se puede determinar la dosis de mantenimiento adecuada disminuyendo gradualmente la dosis inicial en pequeños pasos a intervalos adecuados, hasta que se alcance la dosis más baja que proporcione una respuesta clínica adecuada.

Método de Administración

DIPROSPAN® Inyectable no puede usarse para administración intravenosa o subcutánea.

Administración sistémica

Para el tratamiento sistémico, el tratamiento de la mayoría de las condiciones se inicia con la inyección de 1 a 2 mL y se repite si es necesario. El producto se administra por inyección intramuscular profunda (IM) en la nalga. La dosis y la frecuencia de administración dependen de la gravedad del estado del paciente y de la respuesta al tratamiento. Al principio, puede ser necesario administrar 2 mL durante una enfermedad crítica, como el lupus eritematoso sistémico o el estado asmático, que se ha aliviado con medidas apropiadas para salvar vidas.

Varias enfermedades dermatológicas responden bien a una inyección IM de 1 mL de DIPROSPAN® Inyectable, que puede repetirse dependiendo de cómo responda el trastorno. En los trastornos respiratorios, se ha obtenido alivio de los síntomas unas pocas horas después de una inyección de DIPROSPAN® Inyectable IM. El control eficaz de los

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



síntomas se obtiene con 1 a 2 mL en casos de asma bronquial, fiebre del heno, bronquitis alérgica y rinitis alérgica.

Para el tratamiento de la bursitis aguda o crónica, se obtienen excelentes resultados con una inyección IM de 1 a 2 mL de DIPROSPAN® Inyectable, repetido si es necesario.

Administración local

La administración conjunta de un anestésico local rara vez se necesita (la inyección es prácticamente indolora). Si se desea la administración concomitante de un anestésico local, DIPROSPAN® Inyectable se puede mezclar (en la jeringa, no en el vial) con clorhidrato de lidocaína (1% o 2%), clorhidrato de procaína (1% o 2%) o con un anestésico local similar, usando formulaciones que no contienen parabenos. Evite el uso de anestésicos que contengan metilparabeno, propilparabeno, fenol, etc. La dosis requerida de DIPROSPAN® Inyectable primero se retira del vial a la jeringa. A continuación, se aspira el anestésico local y se agita brevemente la jeringa.

Para la bursitis aguda: (subdeltoide, subacromial y prepatelar)

Una inyección de 1 o 2 mL directamente en la bolsa alivia el dolor y restablece el rango completo de movimiento en cuestión de horas.

Para la bursitis crónica:

Cuando se ha obtenido una respuesta favorable después del tratamiento agudo, la dosis puede reducirse.

Para tendinitis, tenosinovitis y peritendinitis:

Aguda: una sola inyección puede mejorar la condición del paciente.

Crónica: puede ser necesaria la repetición, pero esto depende de la condición del paciente.

Para la artritis reumatoide y la osteoartritis:

Después de la administración intraarticular de 0.5 a 2 mL de DIPROSPAN® Inyectable, dos a cuatro horas pueden ser suficientes para aliviar el dolor, la inflamación y la rigidez asociados con la artritis reumatoide y la osteoartritis. En la mayoría de los casos, la duración del alivio así obtenido, que varía ampliamente para ambas enfermedades, es de cuatro semanas o más. La inyección intraarticular de DIPROSPAN® Inyectable es bien tolerada por la articulación y los tejidos periarticulares.

Dosificaciones recomendadas:

Articulaciones grandes (por ejemplo, rodilla, cadera): 1 mL a 2 mL

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Articulaciones promedio (por ejemplo, codo): 0.5 a 1 mL
Articulaciones pequeñas (por ejemplo, mano): 0,25 a 0,5 mL

Para trastornos dermatológicos:

Las condiciones dermatológicas pueden responder a la administración intralesional de DIPROSPAN® Inyectable. La respuesta de ciertas lesiones no tratadas directamente puede deberse a un ligero efecto sistémico del medicamento.

Se inyectan 0.2 mL/cm² de DIPROSPAN® Inyectable por vía intradérmica (no por vía subcutánea) utilizando una jeringa de tuberculina equipada con una aguja de 26 G. La cantidad total inyectada para todos los sitios de inyección no debe exceder 1 mL.

Para los trastornos del pie sensibles a los corticosteroides:

La bursitis bajo un callo se puede superar con dos inyecciones sucesivas de 0,25 mL cada una. Para afecciones como hallux rigidus (deformidad de flexión del dedo gordo del pie), varo del quinto dedo del pie (desviación hacia dentro del quinto dedo del pie) y artritis gotosa aguda, el inicio del alivio puede ocurrir rápidamente. Una jeringa de tuberculina equipada con una aguja de 25 G 1.9 cm es adecuada para la mayoría de las inyecciones en el pie.

Dosis recomendadas a intervalos de aproximadamente una semana:

Bursitis Debajo de un callo: 0.25 a 0.5 mL
Debajo de un espolón calcáneo: 0.5 mL
Debajo de un hallux rigidus: 0.5 mL
En un varo del quinto dedo: 0.5 mL
Quiste sinovial: 0,25 a 0,5 mL
Metatarsalgia de Morton: 0,25 a 0,5 mL
Tenosinovitis: 0.5 mL
Periostitis del cuboides: 0.5 mL
Artritis gotosa aguda: 0.5 a 1 mL

Nuevas contraindicaciones

Infecciones fúngicas sistémicas, reacciones de sensibilidad a betametasona, otros corticosteroides o a cualquier componente de este producto.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y Precauciones

Tuberculosis activa, Púrpura trombocitopénica idiopática, hipotiroidismo, cirrosis, herpes simple ocular, inestabilidad emocional o tendencias psicóticas, colitis ulcerosa

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inespecífica, si hay una probabilidad de perforación inminente, absceso u otra infección piogénica, diverticulitis, anastomosis intestinal fresca, úlcera péptica activa o latente, insuficiencia renal, hipertensión, osteoporosis y miastenia gravis.

DIPROSPAN® Inyectable no es para uso intravenoso.

Eventos neurológicos serios, algunos que resultaron en muerte, han sido reportados con la inyección epidural de corticosteroides. Los eventos específicos reportados incluyen, pero no se limitan a, infarto de la médula espinal, paraplejía, cuadriplejía, ceguera cortical, y apoplejía. Estos eventos neurológicos serios se han reportado con o sin el uso de fluoroscopia. La seguridad y efectividad de la administración epidural de corticosteroides no han sido establecidas, y los corticosteroides no están aprobados para este uso.

Casos raros de reacciones anafilactoides/ anafilácticas con posibilidad de shock han ocurrido en pacientes que recibieron terapia con corticosteroides parenterales. Se deben tomar medidas preventivas apropiadas en pacientes que tienen historia de alergia a los corticoesteroides.

Una técnica aséptica estricta es obligatoria en el uso de DIPROSPAN® Inyectable. DIPROSPAN® Inyectable se debe administrar por vía intramuscular con precaución a pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática. Las inyecciones IM de corticosteroides se deben administrar profundas en las grandes masas musculares para evitar la atrofia local del tejido.

La administración en tejido blando, intralesional e intraarticular de un corticosteroide puede producir efectos sistémicos como también locales. El examen de cualquier líquido articular presente es necesario para excluir un proceso séptico. Se debe evitar la inyección local en una articulación infectada previamente. Un aumento marcado en el dolor e hinchazón local, restricción adicional del movimiento articular, fiebre y malestar son sugestivos de artritis séptica. Si el diagnóstico de sepsis se confirma, se debe instaurar una terapia antimicrobiana apropiada.

Los corticosteroides no se deben inyectar en articulaciones inestables, áreas infectadas o espacios intervertebrales. Inyecciones repetidas en articulaciones con osteoartritis pueden aumentar la destrucción articular. Evite inyectar corticosteroides directamente en la masa de los tendones porque ha resultado la aparición tardía de la ruptura del tendón.

Después de la terapia con corticosteroide intraarticular, el paciente debe tener cuidado de evitar el sobreuso de la articulación en la cual se ha obtenido un beneficio sintomático. Con terapia corticosteroide a largo plazo, la transferencia de la administración parenteral a la oral se debe considerar después de sopesar los beneficios y riesgos potenciales. Se pueden requerir ajustes de la dosis con la remisión o exacerbación del proceso de la enfermedad, la respuesta individual del paciente a la terapia y exposición del paciente al estrés emocional o físico tal como una infección seria, cirugía o lesión. El monitoreo puede ser necesario hasta por un año después de la cesación de la terapia de corticosteroides a largo plazo o en altas dosis.

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los corticosteroides pueden enmascarar algunos signos de infección, y nuevas infecciones pueden aparecer durante su uso. Cuando se utilizan corticosteroides, puede ocurrir una disminución en la resistencia e incapacidad de localizar la infección.

El uso prolongado de corticosteroides puede producir cataratas subcapsulares posteriores (especialmente en niños), glaucoma con posible daño a los nervios ópticos, y puede aumentar las infecciones oculares secundarias debido a hongos o virus. Dosis promedio o grandes de corticosteroides pueden causar la elevación de la presión sanguínea, retención de sal y agua, y aumento en la excreción de potasio. Es menos probable que estos efectos ocurran con los derivados sintéticos excepto cuando se utilizan en grandes dosis. Se puede considerar la restricción de sal en la dieta y el suplemento de potasio. Todos los corticosteroides aumentan la excreción de calcio.

Mientras se encuentran en terapia con corticosteroides, los pacientes no se deben vacunar contra viruela. Otros procedimientos de inmunización no se deben emprender en pacientes que reciben corticosteroides, especialmente altas dosis, debido a los posibles riesgos de complicaciones neurológicas y la falta de respuesta de anticuerpos. Sin embargo, procedimientos de inmunización se pueden emprender en pacientes que reciben corticosteroides como terapia de reemplazo, por ejemplo, para la enfermedad de Addison.

Se les debe advertir a los pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides que deben evitar la exposición a la varicela o sarampión y, si ha habido exposición, buscar asesoría médica. Esto es de particular importancia en niños. La terapia de corticosteroides en la tuberculosis activa se debe limitar a esos casos de tuberculosis fulminante o diseminada en los cuales se utiliza el corticosteroide para el manejo en asociación con un régimen de ntituberculosos apropiado.

Si los corticosteroides están indicados en pacientes con tuberculosis latente o reactividad a la tuberculina, una observación minuciosa es necesaria debido a que puede ocurrir la reactivación de la enfermedad. Durante la terapia prolongada de corticosteroides, los pacientes deben recibir quimioprofilaxis. Si se utiliza rifampina en un programa quimioprofiláctico, se debe considerar su efecto de aumento en la depuración hepática metabólica de los corticosteroides; se puede requerir el ajuste de la dosis del corticosteroide.

Se debe utilizar la dosis más baja posible del corticosteroide para controlar la condición bajo tratamiento; cuando la reducción de la dosis es posible, ésta debe ser gradual.

Insuficiencia adrenocortical secundaria inducida por medicamento puede resultar por un retiro muy rápido del corticosteroide y se puede minimizar por la reducción gradual de la dosis. Dicha insuficiencia relativa puede persistir durante meses después de la discontinuación de la terapia; por lo tanto, si ocurre estrés durante ese periodo, se debe reinstaurar la corticoterapia. Si el paciente ya está recibiendo corticosteroides, tal vez se



tenga que aumentar la dosis. Debido a que se puede afectar la secreción mineralocorticoide, se debe administrar sal y/o un mineralocorticoide de forma concurrente. El efecto corticosteroide se aumenta en pacientes con hipotiroidismo o en aquellos con cirrosis.

El uso cauteloso de corticosteroides se recomienda en pacientes con herpes simple ocular debido a una posible perforación de la córnea. Pueden aparecer desequilibrios psíquicos con la terapia de corticosteroides. La inestabilidad emocional o tendencias psicóticas existentes se pueden agravar por los corticosteroides.

Se deben utilizar los corticosteroides con precaución en: colitis ulcerativa no específica, si existe una probabilidad de perforación inminente, absceso, u otra infección piogénica; diverticulitis; anastomosis intestinales recientes; úlcera péptica activa o latente; insuficiencia renal; hipertensión; osteoporosis; y miastenia gravis.

Debido a que las complicaciones del tratamiento con glucocorticoesteroides son dependientes de la dosis, tamaño y duración del tratamiento, se debe tomar una decisión de riesgo/beneficio con cada paciente. Dado que la administración de corticosteroides puede alterar los índices de crecimiento e inhibir la producción de corticosteroides endógenos en infantes y niños, se debe seguir cuidadosamente el crecimiento y desarrollo de estos pacientes que reciben terapia prolongada.

La alteración visual puede ser reportada con uso sistémico y tópico (incluyendo, intranasal, inhalado e intraocular) de corticosteroides. Si un paciente se presenta con síntomas tales como visión borrosa u otras alteraciones visuales, el paciente debe ser considerado para remisión a un oftalmólogo para la evaluación de posibles causas de alteraciones visuales que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central (CSCR, por sus siglas en inglés) que han sido reportados después del uso de corticoides sistémicos y tópicos.

Uso durante el embarazo y la lactancia

Debido a que no se han realizado estudios de reproducción humana controlados con corticosteroides, el uso de DIPROSPAN® Inyectable durante el embarazo o en mujeres en edad fértil requiere que los posibles beneficios del medicamento se sopesen frente a los peligros potenciales a la madre y el feto. Los infantes nacidos de madres que recibieron dosis substanciales de corticosteroides durante el embarazo se deben observar cuidadosamente para signos de hipoadrenalismo.

Debido al potencial de efectos adversos indeseables de DIPROSPAN® Inyectable en infantes lactantes, se debe tomar una decisión de si discontinuar la lactancia o discontinuar la terapia, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas

Alteraciones de líquidos y electrolitos

Retención de sodio, pérdida de potasio, alcalosis hipocalémica; retención de líquidos; insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes susceptibles; hipertensión.

Musculoesqueléticas

Debilidad muscular, miopatía corticosteroide, pérdida de masa muscular; empeoramiento de los síntomas miasténicos en miastenia gravis; osteoporosis; fracturas de compresión vertebral; necrosis aséptica de las cabezas femoral y humeral, fractura patológica de los huesos largos; ruptura de tendón; inestabilidad articular (por inyecciones intraarticulares repetidas).

Gastrointestinales

Hipo; úlcera péptica con posible perforación y hemorragia posterior; pancreatitis; distensión abdominal; esofagitis ulcerativa.

Dermatológicas

Cicatrización alterada de heridas, atrofia de la piel, piel delgada y frágil; petequias y equimosis; eritema facial; aumento en la sudoración; reacciones suprimidas a las pruebas de piel; reacciones tales como dermatitis alérgica, urticaria, edema angioneurótico.

Neurológicas

Convulsiones; aumento de la presión intracraneal con papiledema (pseudotumor cerebri) usualmente después del tratamiento; vértigo; dolor de cabeza.

Endocrinas

Irregularidades menstruales; desarrollo de estado cushingoide; supresión del crecimiento fetal intrauterino o de la infancia; falta de respuesta adrenocortical y pituitaria secundaria, particularmente en tiempos de estrés, como en trauma, cirugía o enfermedad; disminución de la tolerancia a carbohidratos, manifestaciones de la diabetes mellitus latente, aumento en los requerimientos de insulina o agentes hipoglicémicos en diabéticos.

Oftálmicas

Catarata subcapsular posterior; aumento en la presión intraocular, glaucoma; exoftalmos, visión borrosa.

Metabólicas

Equilibrio de nitrógeno negativo debido al catabolismo proteico.

Psiquiátricas

Euforia, cambios de humor; depresión severa hasta manifestaciones psicóticas francas; cambios de personalidad; insomnio.



Otras

Reacciones anafilactoides o de hipersensibilidad e hipotensivas o tipo shock.

Reacciones adversas adicionales relacionadas con la terapia corticosteroide parenteral incluyen casos raros de ceguera asociada con la terapia intralesional alrededor de la cara y cabeza, hiperpigmentación o hipopigmentación, atrofia subcutánea y cutánea, absceso estéril, llamada postinyección (después del uso intraarticular) y artropatía tipo charcot.

Nuevas interacciones

Interacciones farmacológicas

Los corticoesteroides (incluida la betametasona) son metabolizados por CYP3A4.

El uso concurrente del fenobarbital, fenitoina, rifampina o efedrina puede aumentar el metabolismo de los corticosteroides, reduciendo sus efectos terapéuticos. Los pacientes que reciben un corticosteroide y un estrógeno se deben observar debido a los excesivos efectos del corticosteroide.

La coadministración con inhibidores fuertes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, ritonavir, productos que contienen cobicistat) puede conducir a un aumento de la exposición a los corticosteroides y, por lo tanto, a un potencial aumento del riesgo de efectos secundarios por corticosteroides sistémicos. Debe considerarse el beneficio de la coadministración versus el riesgo potencial de los efectos sistémicos de los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes deben ser monitoreados por los efectos secundarios de los mismos.

El uso concurrente de los corticosteroides con diuréticos reductores del potasio puede mejorar la hipocalcemia. El uso concurrente de corticosteroides con glicósidos cardíacos puede aumentar la posibilidad de arritmias o la toxicidad de digitálicos asociados con la hipocalcemia. Los corticosteroides pueden aumentar la reducción del potasio causada por la anfotericina B. En todos los pacientes que toman cualquiera de estas combinaciones de terapia farmacológica, se deben monitorear de cerca las determinaciones de electrolitos séricos, particularmente los niveles de potasio.

El uso concurrente de corticosteroides con anticoagulantes tipo cumarina puede aumentar o disminuir los efectos del anticoagulante, requiriendo posiblemente el ajuste en la dosis.

Los efectos combinados de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o alcohol con glucocorticosteroides pueden resultar en un aumento en la ocurrencia o severidad de la ulceración gastrointestinal. Los corticosteroides pueden disminuir las concentraciones del salicilato sanguíneo. El ácido acetil salicílico se debe utilizar con cautela en asociación con los corticosteroides en la hipoprotrombinemia.



Los ajustes en la dosificación de un medicamento antidiabético pueden ser necesarios cuando se administran corticosteroides a diabéticos. La terapia concomitante con glucocorticosteroides puede inhibir la respuesta a la somatotropina.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión 08-2017A**
- **Información para prescribir versión 08-2017A**

Nueva dosificación

Dosificación y administración

Agitar antes de usar.

La dosis es variable y debe ajustarse a las necesidades del paciente individual, con base a la condición tratada, su gravedad y la respuesta clínica del paciente.

Posología

La dosis debe ser lo más baja posible y el período de administración lo más corto posible.

La dosis inicial debe mantenerse o ajustarse hasta que se obtenga una respuesta satisfactoria. Si, después de un tiempo razonable, no se observa una respuesta clínica satisfactoria, se debe interrumpir el tratamiento mediante una reducción gradual de la dosis de DIPROSPAN® Inyectable y elegir otro tratamiento adecuado.

En caso de respuesta positiva, se puede determinar la dosis de mantenimiento adecuada disminuyendo gradualmente la dosis inicial en pequeños pasos a intervalos adecuados, hasta que se alcance la dosis más baja que proporcione una respuesta clínica adecuada.

Método de Administración

DIPROSPAN® Inyectable no puede usarse para administración intravenosa o subcutánea.

Administración sistémica

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para el tratamiento sistémico, el tratamiento de la mayoría de las condiciones se inicia con la inyección de 1 a 2 mL y se repite si es necesario. El producto se administra por inyección intramuscular profunda (IM) en la nalga. La dosis y la frecuencia de administración dependen de la gravedad del estado del paciente y de la respuesta al tratamiento. Al principio, puede ser necesario administrar 2 mL durante una enfermedad crítica, como el lupus eritematoso sistémico o el estado asmático, que se ha aliviado con medidas apropiadas para salvar vidas.

Varias enfermedades dermatológicas responden bien a una inyección IM de 1 mL de DIPROSPAN® Inyectable, que puede repetirse dependiendo de cómo responda el trastorno. En los trastornos respiratorios, se ha obtenido alivio de los síntomas unas pocas horas después de una inyección de DIPROSPAN® Inyectable IM. El control eficaz de los síntomas se obtiene con 1 a 2 mL en casos de asma bronquial, fiebre del heno, bronquitis alérgica y rinitis alérgica.

Para el tratamiento de la bursitis aguda o crónica, se obtienen excelentes resultados con una inyección IM de 1 a 2 mL de DIPROSPAN® Inyectable, repetido si es necesario.

Administración local

La administración conjunta de un anestésico local rara vez se necesita (la inyección es prácticamente indolora). Si se desea la administración concomitante de un anestésico local, DIPROSPAN® Inyectable se puede mezclar (en la jeringa, no en el vial) con clorhidrato de lidocaína (1% o 2%), clorhidrato de procaína (1% o 2%) o con un anestésico local similar, usando formulaciones que no contienen parabenos. Evite el uso de anestésicos que contengan metilparabeno, propilparabeno, fenol, etc. La dosis requerida de DIPROSPAN® Inyectable primero se retira del vial a la jeringa. A continuación, se aspira el anestésico local y se agita brevemente la jeringa.

Para la bursitis aguda: (subdeltoide, subacromial y prepatelar)

Una inyección de 1 o 2 mL directamente en la bolsa alivia el dolor y restablece el rango completo de movimiento en cuestión de horas.

Para la bursitis crónica:

Cuando se ha obtenido una respuesta favorable después del tratamiento agudo, la dosis puede reducirse.

Para tendinitis, tenosinovitis y peritendinitis:

Aguda: una sola inyección puede mejorar la condición del paciente.



Crónica: puede ser necesaria la repetición, pero esto depende de la condición del paciente.

Para la artritis reumatoide y la osteoartritis:

Después de la administración intraarticular de 0.5 a 2 mL de DIPROSPAN® Inyectable, dos a cuatro horas pueden ser suficientes para aliviar el dolor, la inflamación y la rigidez asociados con la artritis reumatoide y la osteoartritis. En la mayoría de los casos, la duración del alivio así obtenido, que varía ampliamente para ambas enfermedades, es de cuatro semanas o más. La inyección intraarticular de DIPROSPAN® Inyectable es bien tolerada por la articulación y los tejidos periarticulares.

Dosificaciones recomendadas:

Articulaciones grandes (por ejemplo, rodilla, cadera): 1 mL a 2 mL

Articulaciones promedio (por ejemplo, codo): 0.5 a 1 mL

Articulaciones pequeñas (por ejemplo, mano): 0,25 a 0,5 mL

Para trastornos dermatológicos:

Las condiciones dermatológicas pueden responder a la administración intralesional de DIPROSPAN® Inyectable. La respuesta de ciertas lesiones no tratadas directamente puede deberse a un ligero efecto sistémico del medicamento.

Se inyectan 0.2 mL/cm² de DIPROSPAN® Inyectable por vía intradérmica (no por vía subcutánea) utilizando una jeringa de tuberculina equipada con una aguja de 26 G. La cantidad total inyectada para todos los sitios de inyección no debe exceder 1 mL.

Para los trastornos del pie sensibles a los corticosteroides:

La bursitis bajo un callo se puede superar con dos inyecciones sucesivas de 0,25 mL cada una. Para afecciones como hallux rigidus (deformidad de flexión del dedo gordo del pie), varo del quinto dedo del pie (desviación hacia dentro del quinto dedo del pie) y artritis gotosa aguda, el inicio del alivio puede ocurrir rápidamente. Una jeringa de tuberculina equipada con una aguja de 25 G 1.9 cm es adecuada para la mayoría de las inyecciones en el pie.

Dosis recomendadas a intervalos de aproximadamente una semana:

Bursitis Debajo de un callo: 0.25 a 0.5 mL

Debajo de un espolón calcáneo: 0.5 mL

Debajo de un hallux rigidus: 0.5 mL

En un varo del quinto dedo: 0.5 mL

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Quiste sinovial: 0,25 a 0,5 mL
Metatarsalgia de Morton: 0,25 a 0,5 mL
Tenosinovitis: 0.5 mL
Periostitis del cuboides: 0.5 mL
Artritis gotosa aguda: 0.5 a 1 mL

Nuevas contraindicaciones

Infecciones fúngicas sistémicas, reacciones de sensibilidad a betametasona, otros corticosteroides o a cualquier componente de este producto.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y Precauciones

Tuberculosis activa, Púrpura trombocitopénica idiopática, hipotiroidismo, cirrosis, herpes simple ocular, inestabilidad emocional o tendencias psicóticas, colitis ulcerosa inespecífica, si hay una probabilidad de perforación inminente, absceso u otra infección piogénica, diverticulitis, anastomosis intestinal fresca, úlcera péptica activa o latente, insuficiencia renal, hipertensión, osteoporosis y miastenia gravis.

DIPROSPAN® Inyectable no es para uso intravenoso.

Eventos neurológicos serios, algunos que resultaron en muerte, han sido reportados con la inyección epidural de corticosteroides. Los eventos específicos reportados incluyen, pero no se limitan a, infarto de la médula espinal, paraplejía, cuadriplejía, ceguera cortical, y apoplejía. Estos eventos neurológicos serios se han reportado con o sin el uso de fluoroscopia. La seguridad y efectividad de la administración epidural de corticosteroides no han sido establecidas, y los corticosteroides no están aprobados para este uso.

Casos raros de reacciones anafilactoides/ anafilácticas con posibilidad de shock han ocurrido en pacientes que recibieron terapia con corticosteroides parenterales. Se deben tomar medidas preventivas apropiadas en pacientes que tienen historia de alergia a los corticoesteroides.

Una técnica aséptica estricta es obligatoria en el uso de DIPROSPAN® Inyectable. DIPROSPAN® Inyectable se debe administrar por vía intramuscular con precaución a pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática. Las inyecciones IM de corticosteroides se deben administrar profundas en las grandes masas musculares para evitar la atrofia local del tejido.

La administración en tejido blando, intralesional e intraarticular de un corticosteroide puede producir efectos sistémicos como también locales. El examen de cualquier líquido articular presente es necesario para excluir un proceso séptico. Se debe evitar la inyección local en una articulación infectada previamente.

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un aumento marcado en el dolor e hinchazón local, restricción adicional del movimiento articular, fiebre y malestar son sugestivos de artritis séptica. Si el diagnóstico de sepsis se confirma, se debe instaurar una terapia antimicrobiana apropiada.

Los corticosteroides no se deben inyectar en articulaciones inestables, áreas infectadas o espacios intervertebrales. Inyecciones repetidas en articulaciones con osteoartritis pueden aumentar la destrucción articular. Evite inyectar corticosteroides directamente en la masa de los tendones porque ha resultado la aparición tardía de la ruptura del tendón.

Después de la terapia con corticosteroide intraarticular, el paciente debe tener cuidado de evitar el sobreuso de la articulación en la cual se ha obtenido un beneficio sintomático. Con terapia corticosteroide a largo plazo, la transferencia de la administración parenteral a la oral se debe considerar después de sopesar los beneficios y riesgos potenciales. Se pueden requerir ajustes de la dosis con la remisión o exacerbación del proceso de la enfermedad, la respuesta individual del paciente a la terapia y exposición del paciente al estrés emocional o físico tal como una infección seria, cirugía o lesión. El monitoreo puede ser necesario hasta por un año después de la cesación de la terapia de corticosteroides a largo plazo o en altas dosis.

Los corticosteroides pueden enmascarar algunos signos de infección, y nuevas infecciones pueden aparecer durante su uso. Cuando se utilizan corticosteroides, puede ocurrir una disminución en la resistencia e incapacidad de localizar la infección.

El uso prolongado de corticosteroides puede producir cataratas subcapsulares posteriores (especialmente en niños), glaucoma con posible daño a los nervios ópticos, y puede aumentar las infecciones oculares secundarias debido a hongos o virus. Dosis promedio o grandes de corticosteroides pueden causar la elevación de la presión sanguínea, retención de sal y agua, y aumento en la excreción de potasio. Es menos probable que estos efectos ocurran con los derivados sintéticos excepto cuando se utilizan en grandes dosis. Se puede considerar la restricción de sal en la dieta y el suplemento de potasio. Todos los corticosteroides aumentan la excreción de calcio.

Mientras se encuentran en terapia con corticosteroides, los pacientes no se deben vacunar contra viruela. Otros procedimientos de inmunización no se deben emprender en pacientes que reciben corticosteroides, especialmente altas dosis, debido a los posibles riesgos de complicaciones neurológicas y la falta de respuesta de anticuerpos. Sin embargo, procedimientos de inmunización se pueden emprender en pacientes que reciben corticosteroides como terapia de reemplazo, por ejemplo, para la enfermedad de Addison.

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se les debe advertir a los pacientes que reciben dosis inmunosupresoras de corticosteroides que deben evitar la exposición a la varicela o sarampión y, si ha habido exposición, buscar asesoría médica. Esto es de particular importancia en niños. La terapia de corticosteroides en la tuberculosis activa se debe limitar a esos casos de tuberculosis fulminante o diseminada en los cuales se utiliza el corticosteroide para el manejo en asociación con un régimen de antituberculosos apropiado.

Si los corticosteroides están indicados en pacientes con tuberculosis latente o reactividad a la tuberculina, una observación minuciosa es necesaria debido a que puede ocurrir la reactivación de la enfermedad. Durante la terapia prolongada de corticosteroides, los pacientes deben recibir quimioprofilaxis. Si se utiliza rifampina en un programa quimioproláctico, se debe considerar su efecto de aumento en la depuración hepática metabólica de los corticosteroides; se puede requerir el ajuste de la dosis del corticosteroide.

Se debe utilizar la dosis más baja posible del corticosteroide para controlar la condición bajo tratamiento; cuando la reducción de la dosis es posible, ésta debe ser gradual.

Insuficiencia adrenocortical secundaria inducida por medicamento puede resultar por un retiro muy rápido del corticosteroide y se puede minimizar por la reducción gradual de la dosis. Dicha insuficiencia relativa puede persistir durante meses después de la discontinuación de la terapia; por lo tanto, si ocurre estrés durante ese periodo, se debe reinstaurar la corticoterapia. Si el paciente ya está recibiendo corticosteroides, tal vez se tenga que aumentar la dosis. Debido a que se puede afectar la secreción mineralocorticoide, se debe administrar sal y/o un mineralocorticoide de forma concurrente. El efecto corticosteroide se aumenta en pacientes con hipotiroidismo o en aquellos con cirrosis.

El uso cauteloso de corticosteroides se recomienda en pacientes con herpes simple ocular debido a una posible perforación de la córnea. Pueden aparecer desequilibrios psíquicos con la terapia de corticosteroides. La inestabilidad emocional o tendencias psicóticas existentes se pueden agravar por los corticosteroides.

Se deben utilizar los corticosteroides con precaución en: colitis ulcerativa no específica, si existe una probabilidad de perforación inminente, absceso, u otra infección piogénica; diverticulitis; anastomosis intestinales recientes; úlcera péptica activa o latente; insuficiencia renal; hipertensión; osteoporosis; y miastenia gravis.

Debido a que las complicaciones del tratamiento con glucocorticoesteroides son dependientes de la dosis, tamaño y duración del tratamiento, se debe tomar una decisión de riesgo/beneficio con cada paciente. Dado que la administración de



corticosteroides puede alterar los índices de crecimiento e inhibir la producción de corticosteroides endógenos en infantes y niños, se debe seguir cuidadosamente el crecimiento y desarrollo de estos pacientes que reciben terapia prolongada.

La alteración visual puede ser reportada con uso sistémico y tópico (incluyendo, intranasal, inhalado e intraocular) de corticosteroides. Si un paciente se presenta con síntomas tales como visión borrosa u otras alteraciones visuales, el paciente debe ser considerado para remisión a un oftalmólogo para la evaluación de posibles causas de alteraciones visuales que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central (CSCR, por sus siglas en inglés) que han sido reportados después del uso de corticoides sistémicos y tópicos.

Uso durante el embarazo y la lactancia

Debido a que no se han realizado estudios de reproducción humana controlados con corticosteroides, el uso de DIPROSPAN® Inyectable durante el embarazo o en mujeres en edad fértil requiere que los posibles beneficios del medicamento se sopesen frente a los peligros potenciales a la madre y el feto. Los infantes nacidos de madres que recibieron dosis substanciales de corticosteroides durante el embarazo se deben observar cuidadosamente para signos de hipoadrenalismo.

Debido al potencial de efectos adversos indeseables de DIPROSPAN® Inyectable en infantes lactantes, se debe tomar una decisión de si discontinuar la lactancia o discontinuar la terapia, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas

Alteraciones de líquidos y electrolitos

Retención de sodio, pérdida de potasio, alcalosis hipocalémica; retención de líquidos; insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes susceptibles; hipertensión.

Musculoesqueléticas

Debilidad muscular, miopatía corticosteroide, pérdida de masa muscular; empeoramiento de los síntomas miasténicos en miastenia gravis; osteoporosis; fracturas de compresión vertebral; necrosis aséptica de las cabezas femoral y humeral, fractura patológica de los huesos largos; ruptura de tendón; inestabilidad articular (por inyecciones intraarticulares repetidas).

Gastrointestinales

Hipo; úlcera péptica con posible perforación y hemorragia posterior; pancreatitis; distensión abdominal; esofagitis ulcerativa.

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dermatológicas

Cicatrización alterada de heridas, atrofia de la piel, piel delgada y frágil; Petequias y equimosis; eritema facial; aumento en la sudoración; reacciones suprimidas a las pruebas de piel; reacciones tales como dermatitis alérgica, urticaria, edema angioneurótico.

Neurológicas

Convulsiones; aumento de la presión intracraneal con papiledema (pseudotumor cerebri) usualmente después del tratamiento; vértigo; dolor de cabeza.

Endocrinas

Irregularidades menstruales; desarrollo de estado cushingoide; supresión del crecimiento fetal intrauterino o de la infancia; falta de respuesta adrenocortical y pituitaria secundaria, particularmente en tiempos de estrés, como en trauma, cirugía o enfermedad; disminución de la tolerancia a carbohidratos, manifestaciones de la diabetes mellitus latente, aumento en los requerimientos de insulina o agentes hipoglicémicos en diabéticos.

Oftálmicas

Catarata subcapsular posterior; aumento en la presión intraocular, glaucoma; exoftalmos, visión borrosa.

Metabólicas

Equilibrio de nitrógeno negativo debido al catabolismo proteico.

Psiquiátricas

Euforia, cambios de humor; depresión severa hasta manifestaciones psicóticas francas; cambios de personalidad; insomnio.

Otras

Reacciones anafilactoides o de hipersensibilidad e hipotensivas o tipo shock. Reacciones adversas adicionales relacionadas con la terapia corticosteroide parenteral incluyen casos raros de ceguera asociada con la terapia intralesional alrededor de la cara y cabeza, hiperpigmentación o hipopigmentación, atrofia subcutánea y cutánea, absceso estéril, llamada postinyección (después del uso intraarticular) y artropatía tipo charcot.

Nuevas interacciones

Interacciones farmacológicas

Los corticoesteroides (incluida la betametasona) son metabolizados por CYP3A4.



El uso concurrente del fenobarbital, fenitoina, rifampina o efedrina puede aumentar el metabolismo de los corticosteroides, reduciendo sus efectos terapéuticos. Los pacientes que reciben un corticosteroide y un estrógeno se deben observar debido a los excesivos efectos del corticosteroide.

La coadministración con inhibidores fuertes del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, ritonavir, productos que contienen cobicistat) puede conducir a un aumento de la exposición a los corticosteroides y, por lo tanto, a un potencial aumento del riesgo de efectos secundarios por corticosteroides sistémicos. Debe considerarse el beneficio de la coadministración versus el riesgo potencial de los efectos sistémicos de los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes deben ser monitoreados por los efectos secundarios de los mismos.

El uso concurrente de los corticosteroides con diuréticos reductores del potasio puede mejorar la hipocalcemia. El uso concurrente de corticosteroides con glicósidos cardiacos puede aumentar la posibilidad de arritmias o la toxicidad de digitálicos asociados con la hipocalcemia. Los corticosteroides pueden aumentar la reducción del potasio causada por la anfotericina B. En todos los pacientes que toman cualquiera de estas combinaciones de terapia farmacológica, se deben monitorear de cerca las determinaciones de electrolitos séricos, particularmente los niveles de potasio.

El uso concurrente de corticosteroides con anticoagulantes tipo cumarina puede aumentar o disminuir los efectos del anticoagulante, requiriendo posiblemente el ajuste en la dosis.

Los efectos combinados de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o alcohol con glucocorticosteroides pueden resultar en un aumento en la ocurrencia o severidad de la ulceración gastrointestinal. Los corticosteroides pueden disminuir las concentraciones del salicilato sanguíneo. El ácido acetil salicílico se debe utilizar con cautela en asociación con los corticosteroides en la hipoprotrombinemia.

Los ajustes en la dosificación de un medicamento antidiabético pueden ser necesarios cuando se administran corticosteroides a diabéticos. La terapia concomitante con glucocorticosteroides puede inhibir la respuesta a la somatotropina.

**3.1.9.6. MOTRIN 600 mg
MOTRIN 800 mg TABLETAS RECUBIERTAS
MOTRIN 800 mg RETARD**

Expediente : 19900511/ 31330 / 40514
Radicado : 20181265244 / 20181265251 / 20181265259 / 20190052704 /
20191155610 / 20191155612/ 20201006795 / 20201006793 / 20201006791

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 15/01/2020
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:

- Cada tableta recubierta contiene 600 mg de ibuprofeno
- Cada tableta recubierta contiene 800 mg de ibuprofeno
- Cada tableta de liberación prolongada contiene 800 mg de ibuprofeno

Forma farmacéutica:

- Tableta recubierta
- Tableta recubierta
- Tableta de liberación prolongada

Indicación:

- Motrin 600 mg: Analgésico, antiinflamatorio no esteroide.
- Motrin 800 mg tabletas recubiertas: Analgésico, antiinflamatorio no esteroide.
- Motrin 800 retard: Analgésico no esteroide, antiinflamatorio.

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

- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Información para el prescriptor, Versión: IPP basada en CDS versión 11.0 de Agosto 15 de 2018

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

- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Información para el prescriptor, Versión: IPP basada en CDS versión 11.0 de Agosto 15 de 2018**

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a los salicilatos, a otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o a sus excipientes. Niños menores de 12 años. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o AINEs. Existe la posibilidad de sensibilidad cruzada con ácido acetil salicílico y otros AINEs. En pacientes con la

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tríada del ácido acetil salicílico (asma bronquial, rinitis, intolerancia al ácido acetil salicílico), se han reportado reacciones asmáticas y anafilactoides fatales. Úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido péptica. Pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Pacientes con disfunción hepática severa. Pacientes con falla cardíaca severa. Tercer trimestre de embarazo. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario). Tratamiento del dolor perioperatorio en el escenario de cirugía de injerto/implante para derivación coronaria (CABG).

Nuevas precauciones y advertencias

Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

No se debe sobrepasar la dosis máxima de 3200 mg.

No se debe tomar ibuprofeno al mismo tiempo que otros antiinflamatorios, incluyendo inhibidores de la cicloxigenasa-2 (COX-2), si se requiere debe ser bajo estricto control médico.

Efectos Cardiovasculares (CV).

Adminístrese con precaución en enfermedad cardiovascular. Los AINEs pueden causar un mayor riesgo de eventos CV trombóticos serios, infarto miocárdico y accidentes cerebrovasculares, que pueden ser fatales. Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. Al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos, se debe utilizar la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible que permita controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido. No administrar dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardíaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular. Antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, sobre todo si se requieren dosis altas, se deberán evaluar cuidadosamente los factores de riesgo cardiovascular asociados del paciente. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Este riesgo puede aumentar con la duración del uso. El aumento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos pacientes con o sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo CV. Sin embargo, los pacientes con una enfermedad CV ya existente o factores de riesgo CV, podrían correr un riesgo mayor en términos de incidencia absoluta, debido a su mayor tasa en el periodo inicial. Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso CV serio en los pacientes tratados con ibuprofeno, se debe usar la dosis efectiva más baja, durante el menor tiempo posible. Los médicos y los pacientes deben estar

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pendientes del desarrollo de tales eventos, aún en ausencia de síntomas CV previos. Los pacientes deben ser informados sobre los signos y/o síntomas de las toxicidades CV serias y los pasos que deben cumplir si ellos ocurren. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo.

Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardiaca congestiva e isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación.

Ensayos clínicos y datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a altas dosis (2400 mg diariamente) y en tratamientos en prolongados lapsos de tiempo, puede estar asociado a un pequeño incremento del riesgo de eventos tromboticos arteriales (por ejemplo, infarto o falla del miocardio). No obstante, estudios epidemiológicos no sugieren que las bajas dosis de ibuprofeno (ejemplo < 1200 mg/día) están asociados con el incremento del riesgo del infarto en el miocardio. Se debe evaluar riesgo beneficio en caso de presentar hipertensión, insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos.

En pacientes con antecedentes isquémicos que estén en tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetil salicílico de liberación rápida, se debe espaciar la toma de los dos medicamentos, con el fin de evitar la atenuación del efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico.

Hipertensión.

El ibuprofeno, al igual que todos los AINEs, puede predisponer la aparición de hipertensión de novo o empeorar casos de hipertensión ya existentes, aumentando de esta manera la incidencia de nuevos eventos CV. Los AINEs, incluyendo el ibuprofeno, deben ser usados con precaución en pacientes hipertensos. Los pacientes con hipertensión no controlada deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación.

En el subestudio PRECISION-ABPM (Evaluación Aleatorizada Prospectiva de Seguridad Integrada de Celecoxib frente a Ibuprofeno o Naproxeno – Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial, por sus siglas en ingles), en el Mes 4 los resultados demostraron que ibuprofeno con concentración prescrita (600 mg a 800 mg TID) aumentó de manera significativa la PAS (presión arterial sistólica) media de 24 horas en comparación a celecoxib, pero no en comparación a naproxeno.

La presión arterial se debe monitorear estrechamente durante el inicio de la terapia con ibuprofeno y durante el transcurso de esta.

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Retención de Líquidos y Edema.

Como con otros medicamentos que se sabe que inhiben la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos y edema en algunos pacientes tomando AINEs, incluido el ibuprofeno. Debido a la retención hidrosalina, el ibuprofeno se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión, función cardíaca comprometida y otras condiciones que predisponen a, o empeoran por, la retención de líquidos. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o hipertensión preexistente, deben ser monitoreados de cerca.

Efectos Gastrointestinales (GIs).

Inflamación, ulceración y perforación del estómago, intestino delgado e intestino grueso. Cuando ocurra sangrado o ulceración GI en pacientes que estén recibiendo ibuprofeno, se debe suspender el tratamiento y consultar a su médico. Los pacientes que tienen un mayor riesgo de desarrollar dichas complicaciones GIs con los AINEs son los de edad avanzada, pacientes con enfermedad CV, pacientes que ingieren alcohol o pacientes con antecedentes o enfermedades activas gastrointestinales, tales como ulceración, sangrado GI o condiciones inflamatorias GIs, pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo cumarínicos (por ejemplo warfarina), los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico, los corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Por lo tanto, el ibuprofeno se debe usar con precaución especial en esos pacientes.

Durante el tratamiento con AINEs, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos.

El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación y en los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la menor dosis posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.e. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal.

Los AINEs deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o de enfermedad de CROHN, pues podrían exacerbar dichas patologías.

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Suspenda la administración y consulte a su médico si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o melenas.

Se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno y otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), debido al incremento del riesgo de ulceración y sangrado gastrointestinal.

El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Efectos Hepáticos.

Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada y cirrosis hepática.

Los AINEs pueden producir una elevación de los parámetros de la función hepática. Al igual que con otros medicamentos AINES, se pueden presentar elevaciones limítrofes en una o más pruebas hepáticas de laboratorio, hasta en el 15% de los pacientes. Bajo tratamiento continuo, estas anomalías pueden progresar, pueden permanecer esencialmente inalteradas, o pueden ser pasajeras. En terapia crónica se debe monitorizar la función hepática. Un paciente con síntomas o signos que sugieran una disfunción hepática, o que tenga alguna anomalía en las pruebas de función hepática, debe ser evaluado para buscar evidencias de reacciones hepáticas más severas, mientras esté siendo tratado con ibuprofeno. Con el uso del ibuprofeno, al igual que con el de otros AINEs, se han reportado varias reacciones hepáticas, incluyendo ictericia y casos letales de hepatitis. Aunque dichas reacciones se presentan en raras ocasiones, si las pruebas hepáticas anormales persisten o empeoran, si se desarrollan signos clínicos y síntomas compatibles con el desarrollo de enfermedad hepática o si se presentan manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, exantema), se deberá discontinuar el tratamiento con ibuprofeno.

Efectos Oftalmológicos.

Se han observado en raras ocasiones alteraciones oftalmológicas. Se han reportado visión borrosa y/o disminuida, escotoma y/o cambios en la visión del color. Si un paciente desarrolla dichos trastornos mientras esté recibiendo ibuprofeno, se recomienda discontinuar el medicamento, asistir al médico y el paciente deberá someterse a un examen oftalmológico, incluyendo pruebas de campos de visión central y visión a color.

Reacciones en la Piel.

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado raras veces reacciones cutáneas graves, algunas veces fatales, incluyendo pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés) dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens- Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de AINEs, incluyendo al ibuprofeno. Aparentemente, los pacientes tendrían un mayor riesgo de presentar esos eventos al principio del tratamiento, ya que el inicio de los mismos ha ocurrido en la mayoría de los casos dentro del primer mes de terapia. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas. El ibuprofeno se debe discontinuar cuando aparezcan lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Si se sospecha de dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica se debe suspender de inmediato y consultar al médico.

Efectos Renales.

Adminístrese con precaución a pacientes con falla renal, insuficiencia renal leve o moderada. Los AINEs, incluyendo al ibuprofeno, pueden causar en casos raros nefritis intersticial, glomerulitis, necrosis papilar y síndrome nefrótico. Como con otros AINEs, la administración por largo tiempo de ibuprofeno tiene incidencia en la necrosis renal papilar y otros cambios patológicos renales.

Los AINEs inhiben la síntesis de las prostaglandinas renales, que se sabe que tienen un papel de soporte en el mantenimiento de la perfusión renal, en pacientes cuyo flujo sanguíneo renal o volumen de sangre están disminuidos. Se ha observado toxicidad renal en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. Los pacientes con el mayor riesgo de tal reacción, son aquellos con función renal afectada, falla cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, disfunción hepática, síndrome nefrótico, enfermedad renal evidente, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ancianos. Dichos pacientes deben ser monitoreados de cerca mientras estén recibiendo tratamiento con un AINE. La suspensión del tratamiento con AINES usualmente es seguida por la recuperación al estado pretratamiento.

Como el ibuprofeno es eliminado principalmente por los riñones, los pacientes con la función renal significativamente deteriorada deben monitorearse de cerca y se debe anticipar una disminución de la dosis, para evitar la acumulación del fármaco. Los pacientes en alto riesgo de desarrollar disfunción renal con una terapia crónica con ibuprofeno, deben tener un monitoreo periódico de la función renal.

El ibuprofeno puede actuar como factor desencadenante de una insuficiencia renal. Existe riesgo de insuficiencia renal especialmente en niños mayores de 12 años y adolescentes deshidratados.



En caso de deshidratación, debe asegurarse una ingesta suficiente de líquido. Debe tenerse especial precaución en niños mayores de 12 años con una deshidratación grave, por ejemplo debida a diarrea.

Uso con Anticoagulantes Orales.

El ibuprofeno al igual que otros AINEs puede prolongar el tiempo de hemorragia por lo que debe ser utilizado con precaución en pacientes con alteraciones de la coagulación sanguínea. El uso concomitante de AINEs, entre ellos el ibuprofeno, con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de sangrados gastrointestinales (GI) y no GI, y deben administrarse con precaución. Entre los anticoagulantes orales se incluyen anticoagulantes orales cumarínicos (p. e. warfarina) y anticoagulantes orales nuevos (p. ej. apixabán, dabigatrán, rivaroxabán). Se deberá monitorear la anticoagulación/INR en pacientes que estén tomando anticoagulantes de tipo cumarina/warfarina.

Precauciones Generales.

Hipersensibilidad.

El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y a otros analgésicos o AINEs. Cerca del 10% de los pacientes asmáticos, pueden tener asma sensible al ácido acetil salicílico. El uso de ácido acetil salicílico en pacientes con asma sensible al ácido acetil salicílico, ha sido asociado con broncoespasmo severo que puede ser fatal. Como se ha reportado reactividad cruzada, incluyendo broncoespasmo, entre el ácido acetil salicílico y otros AINEs en dichos pacientes sensibles al ácido acetil salicílico, el ibuprofeno no se deberá administrar a pacientes con esta forma de sensibilidad al ácido acetil salicílico y se debe usar con precaución cuando se administra a pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma, rinitis crónica o enfermedades alérgicas.

Las reacciones anafilactoides pueden ocurrir aún en pacientes que no se hayan expuesto anteriormente al ibuprofeno.

El ibuprofeno, al igual que otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, puede inhibir la agregación plaquetaria, pero el efecto es cuantitativamente menor y menos duradero que el observado con el ácido acetil salicílico. Se ha demostrado que el ibuprofeno como con otros AINEs prolonga el tiempo de sangrado (aunque dentro del rango normal) en sujetos saludables.

Como este efecto de sangrado prolongado se puede ver exagerado en pacientes con defectos hemostáticos subyacentes, el ibuprofeno se debe utilizar con precaución en pacientes con efectos de coagulación intrínsecos y en aquellos con terapia anticoagulante.



Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. La actividad antipirética y antiinflamatoria del ibuprofeno puede reducir la fiebre y la inflamación, disminuyendo entonces la utilidad de ellas como signos de diagnóstico para la detección de complicaciones de posibles condiciones dolorosas no-infecciosas, no- inflamatorias.

La meningitis aséptica con fiebre y coma se ha observado en raras ocasiones en pacientes en tratamiento con ibuprofeno. Es más probable que ocurra en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedades del tejido conectivo relacionadas, pacientes sin enfermedad crónica subyacente, se debe tener precaución. Si se desarrollan signos o síntomas de meningitis en un paciente tomando ibuprofeno, se debe considerar la posibilidad de que esté relacionada con el ibuprofeno.

A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días.

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

Durante el tratamiento a largo plazo con dosis elevadas de analgésicos, pueden producirse dolores de cabeza que no deben tratarse con dosis más elevadas del medicamento.

En pacientes con porfiria intermitente aguda debe evaluarse el estricto riesgo beneficio.

Se desconoce el papel del ibuprofeno en el empeoramiento de la varicela por lo que no se recomienda su uso.

Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol (consumo habitual moderado: 3 o más bebidas al día).

Manténgase fuera del alcance de los niños.

En los pacientes sometidos a tratamientos de larga duración con ibuprofeno se deben controlar como medida de precaución la función renal, la función hepática, la función hematológica y los recuentos hemáticos.

Anormalidad en Prueba de Laboratorio. Interferencias con pruebas diagnósticas:

- **Tiempo de hemorragia:** hasta 1 día después de suspender el tratamiento.
- **Concentración de glucosa en sangre:** puede disminuir.
- **Aclaramiento de creatinina:** puede disminuir.

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Hematocrito o hemoglobina:** puede disminuir. Una disminución de 1 g o más en la hemoglobina, se observó en aproximadamente el 20% de los pacientes tomando hasta 2400 mg de ibuprofeno diariamente. Se han observado hallazgos similares con otros AINEs; se desconoce el mecanismo.
- **Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico, creatinina y potasio:** pueden aumentar.
- **Pruebas de función hepática:** incremento de valores de transaminasas.
- **Sorbitol:** los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Precauciones en Poblaciones Especiales.

Uso Geriátrico.

Adminístrese con precaución en mayores de 60 años ya que sufren mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs, concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales, que pueden ser mortales. La edad avanzada tiene una influencia mínima sobre la farmacocinética del ibuprofeno. Los pacientes de edad avanzada o debilitados toleran menos la ulceración o el sangrado que otros individuos y la mayor parte de los reportes espontáneos de eventos gastrointestinales fatales relacionados con la edad, pertenecen a esta población. Los cambios relacionados con la edad en la fisiología hepática, renal y del SNC, así como las condiciones comórbidas y los medicamentos concomitantes, se deben tomar en cuenta antes de iniciar un tratamiento con ibuprofeno. El monitoreo cuidadoso, así como la instrucción de los pacientes mayores, son esenciales.

Las tabletas contienen lactosa, por lo que las personas con raras condiciones hereditarias de intolerancia a la galactosa, déficit de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben utilizar este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Fertilidad.

Con base en el mecanismo de acción el uso de AINEs puede demorar o evitar la ruptura de los folículos ováricos, lo que se ha asociado con infertilidad reversible en algunas mujeres. En mujeres que tienen dificultades para concebir, o que están sometidas a investigación de infertilidad, debe considerarse suspender los AINEs, incluido el ibuprofeno.

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

Embarazo.

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No está recomendada la administración del ibuprofeno durante el embarazo. La inhibición de la síntesis de las prostaglandinas puede afectar adversamente al embarazo. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento en el riesgo de aborto espontáneo después del uso de inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas al comienzo del embarazo. No se deberá administrar ibuprofeno durante el primer y segundo trimestre del embarazo a menos que sea estrictamente necesario. En el primer y segundo trimestre de la gestación existe riesgo aumentado de aborto y malformaciones cardíacas, gastrosquisis, riesgo que aumenta con la dosis y duración del tratamiento. Se debe evaluar estricto riesgo beneficio, y la dosis debe reducirse lo máximo posible. En animales, la administración de inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas ha demostrado dar como resultado un aumento en la pérdida previa y posterior a la implantación. Los estudios reproductivos realizados en animales, no evidenciaron anomalías durante el desarrollo. Sin embargo, los estudios reproductivos en animales, no siempre pueden predecir la respuesta en humanos. No existen estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas.

El ibuprofeno está contraindicado en el tercer trimestre de embarazo. Si se usan durante el tercer trimestre del embarazo todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso persistente e hipertensión pulmonar), disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidramnios o reducción del volumen de líquido amniótico. Al final del embarazo la madre puede tener posible prolongación del tiempo de hemorragia y efecto antiagregante, incluso a dosis muy bajas e inhibición de las contracciones uterinas que puede producir retraso o prolongación del parto. Las mujeres embarazadas tratadas con ibuprofeno deben ser monitoreadas de cerca en cuanto al volumen del líquido amniótico.

Lactancia.

El ibuprofeno aparece en muy pequeña concentración en leche materna. No se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato. Se debe evaluar riesgo beneficio.

Efectos sobre la capacidad para manejar y usar máquinas.

Los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

Adicionalmente, la Sala niega la Información para el prescriptor, Versión: IPP basada en CDS versión 11.0 de Agosto 15 de 2018 por cuanto la dosificación no se ajusta al concepto del Acta No. 08 de 2016, numeral 3.16.8.



Adicionalmente la Sala aclara que para el producto de la referencia los usos deben ir especificados en el ítem de posología por cuanto ésta varía de acuerdo al uso dado por el prescriptor.

3.1.9.7. MOTRIN® 400 MG

Expediente : 19900510
Radicado : 20181265277 / 20191155706/ 20201006738
Fecha : 15/01/2020
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 400 mg de ibuprofeno

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicación: Analgésico y antipirético

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

- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Información para el prescriptor, Versión: IPP basada en CDS versión 11.0 de Agosto 15 de 2018

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

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a los salicilatos, a otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o a sus excipientes. Niños menores de 12 años. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o AINEs. Existe la posibilidad de sensibilidad cruzada con ácido acetil salicílico y otros AINEs. En pacientes con la tríada del ácido acetil salicílico (asma bronquial, rinitis, intolerancia al ácido acetil salicílico), se han reportado reacciones asmáticas y anafilactoides fatales. Úlcera péptica o duodenal, sangrado gastrointestinal o cualquier otro sangrado y antecedente de enfermedad ácido péptica. Pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min). Pacientes con disfunción hepática severa. Pacientes con falla cardíaca severa. Tercer trimestre de embarazo. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario). Tratamiento del dolor perioperatorio en el escenario de cirugía de injerto/implante para derivación coronaria (CABG).

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones y advertencias

Consulte a su médico antes de administrar el medicamento si usted tiene: asma, una enfermedad del corazón, hipertensión, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

No se debe sobrepasar la dosis máxima de 1200 mg

No se debe tomar ibuprofeno al mismo tiempo que otros antiinflamatorios, incluyendo inhibidores de la cicloxigenasa-2 (COX-2) si se requiere debe ser bajo estricto control médico

Efectos Cardiovasculares (CV).

Adminístrese con precaución en enfermedad cardiovascular. Los AINEs pueden causar un mayor riesgo de eventos CV trombóticos serios, infarto miocárdico y accidentes cerebrovasculares, que pueden ser fatales. Se recomienda empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. Al igual que con todos los antiinflamatorios no esteroideos, se debe utilizar la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible que permita controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido. No administrar dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno a pacientes con patología cardiovascular grave como insuficiencia cardiaca (clasificación II-IV de New York Heart Association-NYHA), cardiopatía isquémica establecida, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular. Antes de iniciar tratamiento a largo plazo con ibuprofeno o dexibuprofeno, sobre todo si se requieren dosis altas, se deberán evaluar cuidadosamente los factores de riesgo cardiovascular asociados del paciente. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Este riesgo puede aumentar con la duración del uso. El aumento relativo de este riesgo parece ser similar en aquellos pacientes con o sin enfermedad CV conocida o factores de riesgo CV. Sin embargo, los pacientes con una enfermedad CV ya existente o factores de riesgo CV, podrían correr un riesgo mayor en términos de incidencia absoluta, debido a su mayor tasa en el periodo inicial. Para minimizar el riesgo potencial de un evento adverso CV serio en los pacientes tratados con ibuprofeno, se debe usar la dosis efectiva más baja, durante el menor tiempo posible. Los médicos y los pacientes deben estar pendientes del desarrollo de tales eventos, aún en ausencia de síntomas CV previos. Los pacientes deben ser informados sobre los signos y/o síntomas de las toxicidades CV serias y los pasos que deben cumplir si ellos ocurren. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por periodos cortos de tiempo.

Los pacientes con hipertensión no controlada, falla cardiaca congestiva e isquémica, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular, deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación. Ensayos clínicos y

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



datos epidemiológicos sugieren que el uso de ibuprofeno, particularmente a altas dosis (2400 mg diariamente) y en tratamientos en prolongados lapsos de tiempo, puede estar asociado a un pequeño incremento del riesgo de eventos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto o falla del miocardio). No obstante, estudios epidemiológicos no sugieren que las bajas dosis de ibuprofeno (ejemplo < 1200 mg/día) están asociados con el incremento del riesgo del infarto en el miocardio. Se debe evaluar riesgo beneficio en caso de presentar hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos. En pacientes con antecedentes isquémicos que estén en tratamiento antiagregante plaquetario con ácido acetil salicílico de liberación rápida, se debe espaciar la toma de los dos medicamentos, con el fin de evitar la atenuación del efecto antiagregante del ácido acetilsalicílico. Hipertensión.

El ibuprofeno, al igual que todos los AINEs, puede predisponer la aparición de hipertensión de novo o empeorar casos de hipertensión ya existentes, aumentando de esta manera la incidencia de nuevos eventos CV. Los AINEs, incluyendo el ibuprofeno, deben ser usados con precaución en pacientes hipertensos. Los pacientes con hipertensión no controlada deberán ser tratados con ibuprofeno luego de una cuidadosa evaluación. En el subestudio PRECISION-ABPM (Evaluación Aleatorizada Prospectiva de Seguridad Integrada de Celecoxib frente a Ibuprofeno o Naproxeno – Monitoreo Ambulatorio de la Presión Arterial, por sus siglas en inglés), en el Mes 4 los resultados demostraron que ibuprofeno con concentración prescrita (600mg a 800mg TID) aumentó de manera significativa la PAS (presión arterial sistólica) media de 24 horas en comparación a celecoxib, pero no en comparación a naproxeno. La presión arterial se debe monitorear estrechamente durante el inicio de la terapia con ibuprofeno y durante el transcurso de esta. Retención de Líquidos y Edema.

Como con otros medicamentos que se sabe que inhiben la síntesis de prostaglandinas, se ha observado retención de líquidos y edema en algunos pacientes tomando AINEs, incluido el ibuprofeno. Debido a la retención hidrosalina, el ibuprofeno se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión, función cardíaca comprometida y otras condiciones que predisponen a, o empeoran por, la retención de líquidos. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o hipertensión preexistente, deben ser monitoreados de cerca.

Efectos Gastrointestinales (GIs).

Pacientes con riesgo o manifestaciones de alteraciones gastrointestinales por el uso de AINEs, pueden presentar reacciones adversas serias o fatales gastrointestinales incluyendo hemorragia, inflamación, ulceración y perforación del estómago, intestino delgado e intestino grueso. Se debe administrar con precaución y con control médico. Cuando ocurra sangrado o ulceración GIs en

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes que estén recibiendo ibuprofeno, se debe suspender el tratamiento y consultar a su médico. Los pacientes que tienen un mayor riesgo de desarrollar dichas complicaciones GIs con los AINEs son los de edad avanzada, pacientes con enfermedad CV, pacientes que ingieren alcohol o pacientes con antecedentes o enfermedades activas gastrointestinales, tales como ulceración, sangrado GI o condiciones inflamatorias GIs, pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían elevar el riesgo de úlcera o sangrado gastrointestinal como los anticoagulantes orales del tipo cumarínicos (por ejemplo warfarina), los medicamentos antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico, los corticoides orales y de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Por lo tanto, el ibuprofeno se debe usar con precaución especial en esos pacientes. Durante el tratamiento con AINEs, se han notificado hemorragias gastrointestinales, úlceras y perforaciones (que pueden ser mortales) en cualquier momento del mismo, con o sin síntomas previos de alerta y con o sin antecedentes de acontecimientos gastrointestinales graves previos. El riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlcera o perforación es mayor cuando se utilizan dosis crecientes de AINEs, en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente si eran úlceras complicadas con hemorragia o perforación y en los pacientes de edad avanzada. Estos pacientes deben comenzar el tratamiento con la menor dosis posible. Se recomienda prescribir a estos pacientes tratamiento concomitante con agentes protectores (p.e. Misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que precisen dosis baja de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal. Los AINEs deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa o de enfermedad de CROHN, pues podrían exacerbar dichas patologías. Suspenda la administración y consulte a su médico si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces melenas. Se debe evitar la administración concomitante de ibuprofeno y otros AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), debido al incremento del riesgo de ulceración y sangrado gastrointestinal. El uso concomitante con el ácido acetyl salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Efectos Hepáticos.

Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada y cirrosis hepática. Los AINEs pueden producir una elevación de los parámetros de la función hepática. Al igual que con otros medicamentos AINEs se pueden presentar elevaciones limítrofes en una o más pruebas hepáticas de laboratorio, hasta en el 15% de los pacientes. Bajo tratamiento continuo, estas anomalías pueden progresar, pueden permanecer esencialmente inalteradas, o pueden ser pasajeras. Un paciente con síntomas o signos que sugieran una disfunción hepática, o que tenga alguna anomalía en las pruebas de función hepática, debe ser evaluado para buscar evidencias de reacciones hepáticas más severas, mientras esté siendo tratado con ibuprofeno. Con el uso del ibuprofeno, al igual que con el de otros

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



AINEs, se han reportado varias reacciones hepáticas, incluyendo ictericia y casos letales de hepatitis. Aunque dichas reacciones se presentan en raras ocasiones, si las pruebas hepáticas anormales persisten o empeoran, si se desarrollan signos clínicos y síntomas compatibles con el desarrollo de enfermedad hepática o si se presentan manifestaciones sistémicas (por ejemplo, eosinofilia, exantema), se deberá discontinuar el tratamiento con ibuprofeno.

Efectos Oftalmológicos.

Se han observado en raras ocasiones alteraciones oftalmológicas. Se han reportado visión borrosa y/o disminuida, escotoma y/o cambios en la visión del color. Si un paciente desarrolla dichos trastornos mientras esté recibiendo ibuprofeno, se recomienda discontinuar el medicamento, asistir al médico y el paciente deberá someterse a un examen oftalmológico, incluyendo pruebas de campos de visión central y visión a color.

Reacciones en la Piel.

Se han reportado raras veces reacciones cutáneas graves, algunas veces fatales, incluyendo pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés) dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de AINEs, incluyendo al ibuprofeno. Aparentemente, los pacientes tendrían un mayor riesgo de presentar esos eventos al principio del tratamiento, ya que el inicio de los mismos ha ocurrido en la mayoría de los casos dentro del primer mes de terapia. Suspense la administración y consulte a su médico si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, rash o ampollas. El ibuprofeno se debe discontinuar cuando aparezcan lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Si se sospecha de dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica se debe suspender de inmediato y consultar al médico.

Efectos Renales.

Adminístrese con precaución a pacientes con falla renal, insuficiencia renal leve o moderada. Los AINEs, incluyendo al ibuprofeno, pueden causar en casos raros nefritis intersticial, glomerulitis, necrosis papilar y síndrome nefrótico. Como con otros AINEs, la administración por largo tiempo de ibuprofeno tiene incidencia en la necrosis renal papilar y otros cambios patológicos renales. Los AINEs inhiben la síntesis de las prostaglandinas renales, que se sabe que tienen un papel de soporte en el mantenimiento de la perfusión renal, en pacientes cuyo flujo sanguíneo renal o volumen de sangre están disminuidos. Se ha observado toxicidad renal en pacientes en los cuales las prostaglandinas renales tienen un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes, la administración de un AINE puede causar una reducción dosisdependiente en la formación de

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



prostaglandinas y secundariamente, en el flujo sanguíneo renal, lo cual puede precipitar una descompensación renal manifiesta que típicamente se ve seguida por recuperación al estado pretratamiento al discontinuar el tratamiento con el AINE. Los pacientes con el mayor riesgo de tal reacción, son aquellos con función renal afectada, falla cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, disfunción hepática, síndrome nefrótico, enfermedad renal evidente, aquellos que toman diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ancianos. Dichos pacientes deben ser monitoreados de cerca mientras estén recibiendo tratamiento con un AINE. La suspensión del tratamiento con AINES, usualmente es seguida por la recuperación del estado pretratamiento. Como el ibuprofeno es eliminado principalmente por los riñones, los pacientes con la función renal significativamente deteriorada deben monitorearse de cerca y se debe anticipar una disminución de la dosis, para evitar la acumulación del fármaco. A los pacientes en alto riesgo de desarrollar disfunción renal con una terapia crónica con ibuprofeno, deben tener un monitoreo periódico de la función renal. El ibuprofeno puede actuar como factor desencadenante de una insuficiencia renal. Existe riesgo de insuficiencia renal especialmente en niños mayores de 12 años y adolescentes deshidratados. En caso de deshidratación, debe asegurarse una ingesta suficiente de líquido. Debe tenerse especial precaución en niños mayores de 12 años con una deshidratación grave, por ejemplo debida a diarrea.

Uso con Anticoagulantes Orales.

El ibuprofeno al igual que otros AINEs puede prolongar el tiempo de hemorragia por lo que debe ser utilizado con precaución en pacientes con alteraciones de la coagulación sanguínea. El uso concomitante de AINEs, entre ellos el ibuprofeno, con anticoagulantes orales aumenta el riesgo de sangrados gastrointestinales (GI) y no GI, y deben administrarse con precaución. Entre los anticoagulantes orales se incluyen anticoagulantes orales cumarínicos (p.e. warfarina) y anticoagulantes orales nuevos (p. ej. apixabán, dabigatrán, rivaroxabán). Se deberá monitorear la anticoagulación/INR en pacientes que estén tomando anticoagulantes de tipo cumarina/warfarina.

Precauciones Generales.

Hipersensibilidad. El ibuprofeno puede causar reacciones alérgicas en pacientes con alergia al ácido acetilsalicílico y a otros analgésicos o AINEs. Cerca del 10% de los pacientes asmáticos, pueden tener asma sensible al ácido acetil salicílico. El uso de ácido acetil salicílico en pacientes con asma sensible al ácido acetil salicílico, ha sido asociado con broncoespasmo severo que puede ser fatal. Como se ha reportado reactividad cruzada, incluyendo broncoespasmo, entre el ácido acetil salicílico y otros AINEs en dichos pacientes sensibles al ácido acetil salicílico, el ibuprofeno no se deberá administrar a pacientes con esta forma de sensibilidad al ácido acetil salicílico y se debe usar con precaución cuando se administra a pacientes que padecen o tienen antecedentes de asma, rinitis crónica

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o enfermedades alérgicas. Las reacciones anafilactoides pueden ocurrir aún en pacientes que no se hayan expuesto anteriormente al ibuprofeno. El ibuprofeno, al igual que otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, puede inhibir la agregación plaquetaria, pero el efecto es cuantitativamente menor y menos duradero que el observado con el ácido acetil salicílico. Se ha demostrado que el ibuprofeno como con otros AINEs prolonga el tiempo de sangrado (aunque dentro del rango normal) en sujetos saludables. Como este efecto de sangrado prolongado se puede ver exagerado en pacientes con defectos hemostáticos subyacentes, el ibuprofeno se debe utilizar con precaución en pacientes con defectos de coagulación intrínsecos y en aquellos con terapia anticoagulante. Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. La actividad antipirética y antiinflamatoria del ibuprofeno puede reducir la fiebre y la inflamación, disminuyendo entonces la utilidad de ellas como signos de diagnóstico para la detección de complicaciones de posibles condiciones dolorosas no-infecciosas, no-inflamatorias. La meningitis aséptica con fiebre y coma se ha observado en raras ocasiones en pacientes en tratamiento con ibuprofeno. Es más probable que ocurra en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedades del tejido conectivo relacionadas, pacientes sin enfermedad crónica subyacente, se debe tener precaución. Si se desarrollan signos o síntomas de meningitis en un paciente tomando ibuprofeno, se debe considerar la posibilidad de que esté relacionada con el ibuprofeno. A menos que sea prescrito por un profesional del cuidado de la salud, detenga la administración y consulte si el dolor empeora o persiste por más de 10 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días. En pacientes sometidos a cirugía mayor se requiere estricto control médico. Durante el tratamiento a largo plazo con dosis elevadas de analgésicos, pueden producirse dolores de cabeza que no deben tratarse con dosis más elevadas del medicamento.

En pacientes con porfiria intermitente aguda debe evaluarse el estricto riesgo beneficio. Se desconoce el papel del ibuprofeno en el empeoramiento de la varicela por lo que no se recomienda su uso. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol (consumo habitual moderado: 3 o más bebidas al día) Manténgase fuera del alcance de los niños. En los pacientes sometidos a tratamientos de larga duración con ibuprofeno se deben controlar como medida de precaución la función renal, la función hepática, la función hematológica y los recuentos hemáticos.

Anormalidad en Prueba de Laboratorio.

Interferencias con pruebas diagnósticas: -Tiempo de hemorragia: hasta 1 día después de suspender el tratamiento. -Concentración de glucosa en sangre: puede disminuir. -Aclaramiento de creatinina: puede disminuir. -Hematocrito o hemoglobina: puede disminuir. Una disminución de 1 g o más en la hemoglobina, se observó en aproximadamente el 20% de los pacientes tomando hasta 2400 mg de ibuprofeno diariamente. Se han observado hallazgos similares con otros AINEs; se desconoce el mecanismo. -Concentraciones sanguíneas de nitrógeno ureico,

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



creatinina y potasio: pueden aumentar. -Pruebas de función hepática: incremento de valores de transaminasas. -Sorbitol: los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Precauciones en Poblaciones Especiales.

Uso Geriátrico.

Adminístrese con precaución en mayores de 60 años ya que sufren mayor incidencia de reacciones adversas a los AINEs, concretamente hemorragias y perforaciones gastrointestinales, que pueden ser mortales. La edad avanzada tiene una influencia mínima sobre la farmacocinética del ibuprofeno. Los pacientes de edad avanzada o debilitados toleran menos la ulceración o el sangrado que otros individuos y la mayor parte de los reportes espontáneos de eventos gastrointestinales fatales relacionados con la edad, pertenecen a esta población. Los cambios relacionados con la edad en la fisiología hepática, renal y del SNC, así como las condiciones comórbidas y los medicamentos concomitantes, se deben tomar en cuenta antes de iniciar un tratamiento con ibuprofeno. El monitoreo cuidadoso, así como la instrucción de los pacientes mayores, son esenciales.

Las tabletas contienen lactosa, por lo que las personas con raras condiciones hereditarias de intolerancia a la galactosa, déficit de lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben utilizar este medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

Fertilidad.

Con base en el mecanismo de acción el uso de AINEs puede demorar o evitar la ruptura de los folículos ováricos, lo que se ha asociado con infertilidad reversible en algunas mujeres. En mujeres que tienen dificultades para concebir, o que están sometidas a investigación de infertilidad, debe considerarse suspender los AINEs, incluido el ibuprofeno. Ibuprofeno puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. El efecto es reversible con la suspensión del tratamiento.

Embarazo.

No está recomendada la administración del ibuprofeno durante el embarazo. La inhibición de la síntesis de las prostaglandinas puede afectar adversamente al embarazo. Datos de estudios epidemiológicos sugieren un aumento en el riesgo de aborto espontáneo después del uso de inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas al comienzo del embarazo. No se deberá administrar ibuprofeno durante el primer y segundo trimestre del embarazo a menos que sea estrictamente necesario. En el primer y segundo trimestre de la gestación existe riesgo

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aumentado de aborto y malformaciones cardíacas, gastrosquisis, riesgo que aumenta con la dosis y duración del tratamiento. Se debe evaluar estricto riesgo beneficio, y la dosis debe reducirse lo máximo posible. En animales, la administración de inhibidores de la síntesis de las prostaglandinas ha demostrado dar como resultado un aumento en la pérdida previa y posterior a la implantación. Los estudios reproductivos realizados en animales, no evidenciaron anomalías durante el desarrollo. Sin embargo, los estudios reproductivos en animales, no siempre pueden predecir la respuesta en humanos. No existen estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas. El ibuprofeno está contraindicado en el tercer trimestre de embarazo. Si se usan durante el tercer trimestre del embarazo todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arterioso persistente e hipertensión pulmonar), disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidramnios o reducción del volumen de líquido amniótico. Al final del embarazo la madre puede tener posible prolongación del tiempo de hemorragia y efecto antiagregante, incluso a dosis muy bajas e inhibición de las contracciones uterinas que puede producir retraso o prolongación del parto. Las mujeres embarazadas tratadas con ibuprofeno deben ser monitoreadas de cerca en cuanto al volumen del líquido amniótico.

Lactancia.

El ibuprofeno aparece en muy pequeña concentración en leche materna. No se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato. Se debe evaluar riesgo beneficio.

Efectos sobre la capacidad para manejar y usar máquinas.

Los pacientes que experimenten mareo, vértigo, alteraciones visuales u otros trastornos del sistema nervioso central mientras estén tomando ibuprofeno, deberán abstenerse de conducir o manejar maquinaria.

Adicionalmente, la Sala niega la Información para el prescriptor, Versión: IPP basada en CDS versión 11.0 de Agosto 15 de 2018 por cuanto la dosificación no se ajusta al concepto del Acta No. 08 de 2016, numeral 3.16.9.

Adicionalmente la sala considera que se debe incluir en la sección de posología la siguiente información:

No usar por mas de 3 días sin consultar al medico si se trata de fiebre y no usar por mas de 5 días sin consultar al medico si se trata de dolor leve a moderado. Por tratarse de un medicamento de venta libre, debe retirar alusiones en posología que conlleven a administrar más de 1200 mg por día.

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.13 Unificaciones

3.1.13.1. BECLOMETASONA DIPROPIONATO

Expediente : 19982505
Radicado : 2017185566
Fecha : 19/12/2017
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Principio activo: Cada dosis libera beclometasona dipropionato 50mcg.

Forma farmacéutica: Suspensión para inhalación

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora lo siguiente:

1. Aclarar las indicaciones del producto BECLOMETASONA DIPROPIONATO (SOLUCIÓN O SUSPENSIÓN) PARA INHALACIÓN (AEROSOL) 50 mcg/dosis, teniendo en cuenta lo siguiente:

En el Acta 26 de 1997 numeral 2.1.10., se conceptuó la siguiente indicación: Profilaxis en el tratamiento de Asma bronquial.

En el Acta 15 de 1999 se señala que la BECLOMETASONA DIPROPIONATO NASAL está indicada para PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA RINITIS ALERGICA

En el Acta 06 de 2002 numeral 2.5.2 para un inhalador de BECLOMETASONA DIPROPIONATO le señalan que la indicación: "Profilaxis y tratamiento de la rinitis alérgica" no aplica a este producto ya que debe ser " para el manejo profiláctico del asma severa – asma crónica severa", por tratarse de un inhalador.

Así mismo en el Acta 03 de 2012 numeral 3.13.38. para un inhalador de BECLOMETASONA DIPROPIONATO se señala que el producto no tiene aplicación en rinitis alérgica.

No obstante, en el Acta 05 de 2013 numeral 3.3.2. para un inhalador de BECLOMETASONA DIPROPIONATO se conceptuó:

"Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos recomienda aceptar la unificación de indicaciones a: "Tratamiento profiláctico de la rinitis alérgica", para el producto de la referencia Norma farmacológica: 11.1.2.0.N10"

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



De esta forma hay productos que tienen aprobada una única indicación para el asma o para la rinitis pero hay otros que tienen aprobadas las dos indicaciones.

2. Aclara la norma farmacológica No. 16.3.0.0.N10 Respiratorio - Corticoides, ya que se registran productos con Beclometasona dipropionato con ATC R01AD01 que son de uso inhalatorio, sin embargo la OMS señala que ese ATC corresponden a preparaciones nasales de uso tópico y en otras concentraciones así:

R01 NASAL PREPARATIONS

R01A DECONGESTANTS AND OTHER NASAL PREPARATIONS FOR TOPICAL USE

This group comprises preparations for local treatment in nasal congestion (e.g. sympathomimetics) or for prophylaxis and treatment of allergic rhinitis (e.g. corticosteroids, cromoglicate preparations). Most of the products are nasal drops, nasal sprays or nasal inhalants. See also R01B - Nasal decongestants for systemic use, and R06 - Antihistamines for systemic use.

R RESPIRATORY SYSTEM

Inhaled antiinfectives are classified in ATC group J - Antiinfectives for systemic use.

R03 DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES

R03B OTHER DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES, INHALANTS

This group comprises all drugs for obstructive airway diseases for inhalation excl. adrenergics (R03A).

3. Indicar si los productos de Beclometasona dipropionato con ATC R01AD01 deben figurar en la norma farmacológica No. 11.1.2.0.N10. Órganos de los sentidos - Corticosteroides.
4. Indicar cuál es la diferencia entre estos dos productos incluidos en la norma 16.3.0.0.N10

R01AD01	BECLOMETASONA DIPROPIONATO	SUSPENSIÓN PARA ADMINISTRACIÓN POR INHALADOR (AEROSOL)	50 µg / Inhalación
R01AD01	BECLOMETASONA DIPROPIONATO	SUSPENSIÓN PARA ADMINISTRACIÓN POR INHALADOR - (AEROSOL)	0,058% (50 µg por dosis)

5. Aclarar para cada producto BECLOMETASONA DIPROPIONATO PARA INHALACIÓN (AEROSOL) 50 mcg/dosis en SOLUCIÓN y SUSPENSIÓN, cuáles son las vías de administración.

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



6. Indicar cuales son las contraindicaciones, precauciones y advertencias del producto BECLOMETASONA DIPROPIONATO PARA INHALACIÓN (AEROSOL) 50 mcg/dosis en SOLUCIÓN y SUSPENSIÓN.

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

Concentración:

Cada aplicación contiene Beclometasona Dipropionato 50 mcg

Forma farmacéutica: Inhalador nasal

Indicaciones

Profilaxis y tratamiento de la rinitis alérgica perenne y estacional y de la rinitis vasomotora.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes
- Trastornos de la hemostasia, incluida la epistaxis
- Infección oral-oral y oftálmica con el virus del herpes.

Precauciones y advertencias

Advertencias especiales

En los niños, en el caso de un tratamiento prolongado, es aconsejable mantenerse alerta sobre los riesgos de repercusiones en el crecimiento.

Pueden aparecer efectos sistémicos durante el tratamiento a largo plazo con altas dosis de corticosteroides por vía nasal. Sin embargo, el riesgo de repercusiones sistémicas sigue siendo menos significativo que con los corticosteroides orales y puede variar según la susceptibilidad individual y la composición de la especialidad de corticosteroides utilizada. Los potenciales efectos sistémicos pueden ser síndrome de Cushing, aspecto Cushingoide, supresión suprarrenal, retraso en el crecimiento en niños y adolescentes, cataratas, glaucoma y más raramente, una variedad de efectos psicológicos o de comportamiento tal como hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (particularmente en niños)

La administración conjunta de corticosteroides por vía nasal en pacientes en tratamiento con corticosteroides orales a largo plazo no prescinde de las precauciones necesarias al reducir las dosis de corticosteroides orales. Estos se reducirán muy gradualmente y bajo una cuidadosa supervisión médica (buscando

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la aparición de signos de insuficiencia suprarrenal aguda o subaguda) que se extienda más allá del cese de la terapia con corticosteroides generales.

No se recomienda la administración nasal local de corticosteroides en pacientes que recientemente han tenido ulceración del tabique nasal, o que han tenido cirugía o traumatismo en la nariz, hasta que se complete la curación.

Las alteraciones visuales pueden aparecer durante la corticoterapia por vía sistémica o local. En caso de visión borrosa o la aparición de cualquier otro síntoma visual que aparezca durante la corticoterapia, se requiere un examen oftálmico en busca de, en particular, una catarata, glaucoma o una lesión más rara, como " una coriorretinopatía serosa central, descrita con la administración de corticosteroides por vía sistémica o local.

Precauciones de empleo

Será necesario asegurar la permeabilidad de las cavidades nasales para una difusión óptima del producto. En caso de obstrucción nasal mayor, se debe realizar un examen detallado.

En caso de tuberculosis pulmonar, infección micótica pulmonar, es esencial el establecimiento de una vigilancia estrecha y un tratamiento adecuado.

En caso de tratamiento prolongado, se recomiendan exámenes repetidos de la mucosa nasal para evaluar el posible impacto de la terapia con corticosteroides en el tejido. Si se observa una atrofia de la mucosa nasal, se debe considerar reducir las dosis de corticosteroides locales.

Informe al paciente que este es un tratamiento regular y que pueden ser necesarios varios días de tratamiento antes de observar los efectos sobre los síntomas de la rinitis.

Deberá informarse a los deportistas que este medicamento contiene un componente (beclometasona) que puede establecer un resultado analítico positivo en el control de dopaje.

Embarazo

En animales, la experimentación destaca un efecto teratogénico, que varía según la especie.

En humanos, los estudios epidemiológicos no han detectado ningún riesgo de malformación asociado con la toma de corticosteroides por vía oral durante el primer trimestre.

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En enfermedades crónicas que requieren tratamiento durante todo el embarazo, es posible un retraso leve del crecimiento intrauterino. Excepcionalmente, se ha observado insuficiencia suprarrenal neonatal después del tratamiento con corticosteroides en dosis altas. Puede estar justificado observar un período de monitoreo clínico (peso, diuresis) y biológico (azúcar en la sangre) del recién nacido.

Como resultado, este medicamento se puede recetar durante el embarazo si es necesario.

Lactancia

El paso de beclometasona a la leche no ha sido estudiado. Sin embargo, otros corticosteroides se excretan en la leche.

Los datos disponibles parecen mostrar buena tolerancia en niños; sin embargo, el impacto biológico o clínico del tratamiento materno a largo plazo no se ha evaluado hasta la fecha.

Como resultado, la lactancia materna es posible con un tratamiento breve. En caso de tratamiento crónico, como precaución, se debe evitar la lactancia materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: No procede.

Vía de administración: Vía intranasal

Dosificación:

Adultos

La dosis diaria es en promedio de 400 microgramos por día, es decir, 2 aplicaciones en cada fosa nasal 2 veces al día o 1 aplicación en cada fosa nasal 4 veces al día. Se adaptará a la condición clínica del paciente y generalmente no debe exceder 1 mg por día (es decir, 10 aplicaciones en cada fosa nasal por día).

En formas crónicas, se harán esfuerzos para reducir gradualmente las dosis a 200 microgramos por día, es decir, una aplicación en cada fosa nasal por la mañana y por la noche.

Población pediátrica

Niños mayores de 3 años:

La dosis diaria es en promedio de 200 a 400 microgramos por día (6 a 13 microgramos / kg / día) o de 1 a 2 pulverizaciones en cada fosa nasal por la mañana y por la tarde. Se adaptará a la condición clínica del paciente y generalmente no

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debe exceder los 600 microgramos en niños menores de 12 años (es decir, 6 pulverizaciones en cada fosa nasal por día).

En la rinitis alérgica, el inicio y la duración del tratamiento son función de la exposición alérgica.

El tratamiento continuará tratando de reducir gradualmente las dosis tan pronto como mejoren los síntomas.

Interacciones:

El metabolismo de la beclometasona es menos dependiente de CYP3A que otros corticosteroides, y las interacciones generalmente son poco probables; sin embargo, en caso de uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A (p. ej. ritonavir, cobicistat), no se puede excluir la posibilidad de efectos sistémicos y, por lo tanto, se recomienda tener cuidado y aplicar adecuada monitorización cuando se usan estos agentes.

Reacciones adversas:

Efectos locales

Posibilidad de epistaxis, irritación nasal, sequedad de la mucosa nasal. Ha habido informes de infecciones nasales y faríngeas con *Candida albicans* durante el tratamiento con corticosteroides locales. En este caso, es preferible suspender el tratamiento con corticosteroides por vía nasal y considerar comenzar un tratamiento adecuado.

Se han notificado casos raros de perforación del tabique e hipertensión ocular con corticosteroides administrados por vía nasal.

Efectos sistémicos

Durante la administración a largo plazo de beclometasona, no se excluye un impacto sistémico, en particular sobre el crecimiento en los niños. Este riesgo aumenta en caso de administración concomitante de corticoterapia por vía inhalada o, por vía sistémica.

Se debe considerar el riesgo de insuficiencia corticotrópica latente después de una administración prolongada en caso de infección intercurrente, accidente o intervención quirúrgica.

Frecuencia muy rara: cataratas y glaucoma.

Frecuencia no conocida: visión borrosa.

Condición de venta: Con fórmula facultativa

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Norma farmacológica: 11.1.2.0.N10

3.1.13.2. BECLOMETASONA DIPROPIONATO

Expediente : 19982505
Radicado : 2017185566
Fecha : 19/12/2017
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Principio activo: Cada dosis libera beclometasona dipropionato 50mcg.

Forma farmacéutica: Suspensión para inhalación

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Comisión Revisora lo siguiente:

1. Aclarar las indicaciones del producto BECLOMETASONA DIPROPIONATO (SOLUCIÓN O SUSPENSIÓN) PARA INHALACIÓN (AEROSOL) 50 mcg/dosis, teniendo en cuenta lo siguiente:

En el Acta 26 de 1997 numeral 2.1.10., se conceptuó la siguiente indicación: Profilaxis en el tratamiento de Asma bronquial.

En el Acta 15 de 1999 se señala que la BECLOMETASONA DIPROPIONATO NASAL está indicada para PROFILAXIS Y TRATAMIENTO DE LA RINITIS ALERGICA

En el Acta 06 de 2002 numeral 2.5.2 para un inhalador de BECLOMETASONA DIPROPIONATO le señalan que la indicación: "Profilaxis y tratamiento de la rinitis alérgica" no aplica a este producto ya que debe ser " para el manejo profiláctico del asma severa – asma crónica severa", por tratarse de un inhalador.

Así mismo en el Acta 03 de 2012 numeral 3.13.38. para un inhalador de BECLOMETASONA DIPROPIONATO se señala que el producto no tiene aplicación en rinitis alérgica.

No obstante, en el Acta 05 de 2013 numeral 3.3.2. para un inhalador de BECLOMETASONA DIPROPIONATO se conceptuó:

"Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos recomienda aceptar la unificación de indicaciones a: "Tratamiento profiláctico de la rinitis alérgica", para el producto de la referencia Norma farmacológica: 11.1.2.0.N10"

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



De esta forma hay productos que tienen aprobada una única indicación para el asma o para la rinitis pero hay otros que tienen aprobadas las dos indicaciones.

2. Aclara la norma farmacológica No. 16.3.0.0.N10 Respiratorio - Corticoides, ya que se registran productos con Beclometasona dipropionato con ATC R01AD01 que son de uso inhalatorio, sin embargo la OMS señala que ese ATC corresponden a preparaciones nasales de uso tópico y en otras concentraciones así:

R01 NASAL PREPARATIONS

R01A DECONGESTANTS AND OTHER NASAL PREPARATIONS FOR TOPICAL USE

This group comprises preparations for local treatment in nasal congestion (e.g. sympathomimetics) or for prophylaxis and treatment of allergic rhinitis (e.g. corticosteroids, cromoglicate preparations). Most of the products are nasal drops, nasal sprays or nasal inhalants. See also R01B - Nasal decongestants for systemic use, and R06 - Antihistamines for systemic use.

R RESPIRATORY SYSTEM

Inhaled antiinfectives are classified in ATC group J - Antiinfectives for systemic use.

R03 DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES

R03B OTHER DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES, INHALANTS

This group comprises all drugs for obstructive airway diseases for inhalation excl. adrenergics (R03A).

3. Indicar si los productos de Beclometasona dipropionato con ATC R01AD01 deben figurar en la norma farmacológica No. 11.1.2.0.N10. Órganos de los sentidos - Corticosteroides.
4. Indicar cuál es la diferencia entre estos dos productos incluidos en la norma 16.3.0.0.N10

R01AD01	BECLOMETASONA DIPROPIONATO	SUSPENSIÓN PARA ADMINISTRACIÓN POR INHALADOR (AEROSOL)	50 µg / Inhalación
R01AD01	BECLOMETASONA DIPROPIONATO	SUSPENSIÓN PARA ADMINISTRACIÓN POR INHALADOR - (AEROSOL)	0,058% (50 µg por dosis)

5. Aclarar para cada producto BECLOMETASONA DIPROPIONATO PARA INHALACIÓN (AEROSOL) 50 mcg/dosis en SOLUCIÓN y SUSPENSIÓN, cuáles son las vías de administración.

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



6. Indicar cuales son las contraindicaciones, precauciones y advertencias del producto BECLOMETASONA DIPROPIONATO PARA INHALACIÓN (AEROSOL) 50 mcg/dosis en SOLUCIÓN y SUSPENSIÓN.

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

CONCENTRACIÓN:

Preparación para suministrar:

50 mcg de beclometasona dipropionato por cada aplicación
100 mcg de beclometasona dipropionato por cada aplicación
200 mcg de beclometasona dipropionato por cada aplicación
250 mcg de beclometasona dipropionato por cada aplicación

Forma farmacéutica:
Inhalador bucal

Indicaciones
Profilaxis en el tratamiento de asma bronquial

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los componentes
- Está contraindicado en el tratamiento primario del estado asmático u otros episodios agudos de asma o en pacientes con bronquiectasias moderadas a severas donde se requieren medidas intensivas.
- Está contraindicado en pacientes con infecciones fúngicas, bacterianas o tuberculosas no tratadas del tracto respiratorio.

Precauciones y advertencias

El tratamiento del asma debe seguir un programa gradual, siendo evaluada la respuesta del paciente mediante criterios clínicos y pruebas de función pulmonar. La utilización de dosis crecientes de agonistas β_2 de corta duración por vía inhalatoria para el control de los síntomas, indica un empeoramiento en el control del asma. Bajo estas condiciones, debe valorarse de nuevo la terapia del paciente. Un empeoramiento repentino y progresivo en el control del asma puede ser potencialmente peligroso para la vida del paciente y se debe considerar la posibilidad de incrementar la terapia corticosteroidea. En los pacientes considerados en situación de riesgo, puede instituirse un control diario del flujo espiratorio máximo.

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Beclometasona no está indicado para el tratamiento de ataques agudos pero sí para el tratamiento rutinario a largo plazo. Los pacientes precisarán un broncodilatador de inicio rápido y corta duración de acción por vía inhalatoria para aliviar los síntomas agudos de asma.

Debe revisarse el manejo del inhalador por el paciente, para asegurar que la aplicación esté sincronizada con la inspiración, para la óptima distribución del fármaco en los pulmones.

La falta de respuesta o las agudizaciones graves de asma deben tratarse aumentando la dosis de dipropionato de beclometasona por vía inhalatoria y, si es necesario, administrando un esteroide sistémico y/o un antibiótico si existe infección.

Pueden aparecer efectos sistémicos con cualquier corticosteroide administrado por vía inhalatoria, especialmente cuando se administran dosis elevadas durante largos periodos. La probabilidad de que estos efectos aparezcan es mucho menor que con corticosteroides administrados por vía oral. Los posibles efectos sistémicos incluyen síndrome de Cushing, aspecto cushingoide, supresión suprarrenal, retraso en el crecimiento de niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, y, más raramente, una serie de efectos psicológicos o del comportamiento incluyendo hiperactividad psicomotora, trastornos del sueño, ansiedad, depresión o agresividad (especialmente en niños). Por lo tanto, es importante ajustar la dosis del corticosteroide administrado por vía inhalatoria a la dosis mínima con la cual se mantenga un control eficaz.

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides.

Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Se recomienda controlar de forma regular el crecimiento de los niños que reciben tratamiento prolongado con corticosteroides inhalados.

Algunos enfermos pueden presentar una mayor susceptibilidad a los efectos de corticosteroides inhalados que el resto de los pacientes.

Se debe controlar con especial cuidado la función suprarrenal de los pacientes a los que se cambia el tratamiento a base de corticoides orales con dipropionato de



beclometasona por vía inhalatoria, debido a que la respuesta suprarrenal puede estar alterada.

La retirada del tratamiento por vía sistémica debe realizarse de un modo gradual tras el comienzo con dipropionato de beclometasona inhalado, y se avisará a los enfermos de la necesidad de llevar una tarjeta de aviso que informe de la posible necesidad de tratamiento adicional en circunstancias de estrés.

De manera similar, la sustitución del tratamiento esteroideo sistémico por terapia inhalada puede desenmascarar, a veces, alergias tales como rinitis alérgica o eczemas previamente controlados por el fármaco sistémico. Estas alergias deben tratarse sintomáticamente con antihistamínicos y/o preparaciones tópicas, incluyendo esteroides tópicos.

El tratamiento con Beclometasona no debe suspenderse repentinamente.

Al igual que con otros tratamientos de administración por vía inhalatoria, puede aparecer broncoespasmo paradójico, aumentando de forma inmediata las sibilancias tras la administración. Si esto ocurriera, se deberá tratar inmediatamente con un broncodilatador inhalado de inicio rápido. Se debe interrumpir inmediatamente la administración de Beclometasona, examinar al paciente e instaurar una terapia alternativa si fuera necesario.

Para reducir el riesgo de infección por *Cándida*, debe recomendarse a los pacientes que se enjuaguen la boca adecuadamente después de cada administración del fármaco.

En caso de que se produzca una secreción mucosa masiva en las vías respiratorias, puede ser necesario efectuar una desobstrucción y un tratamiento de corta duración con un corticoide sistémico para continuar el tratamiento del asma. Es necesario un cuidado especial en pacientes con infecciones víricas, bacterianas y fúngicas del ojo, de la boca o de las vías respiratorias las cuales deben tener el manejo específico de la infección correspondiente.

Deberá informarse a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico positivo de control de dopaje.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la seguridad del dipropionato de beclometasona en el embarazo humano. En los estudios de reproducción en animales, los efectos adversos característicos de corticoides potentes solamente se observan a niveles altos de exposición sistémica; la aplicación por inhalación directa garantiza una mínima exposición sistémica.

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración de fármacos durante el embarazo solo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre es mayor que cualquier posible riesgo para el feto.

Lactancia

La excreción de dipropionato de beclometasona con la leche no se ha estudiado en animales. Es razonable asumir que el dipropionato de beclometasona se excreta en la leche materna, pero a las dosis utilizadas por inhalación directa, la probabilidad de que se excreten niveles significativos por leche materna es baja. El dipropionato de beclometasona solo se debe usar en madres en periodo de lactancia si el beneficio esperado para la madre supera el posible riesgo para el niño.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
No es probable que Beclometasona produzca ningún efecto.

Vía de administración: Inhalación bucal

Dosificación:

Su uso es únicamente para ser administrado por inhalación oral. Para obtener buenos resultados se debe educar a los pacientes sobre modo de uso. Por ser solución no requiere agitarse antes de usarse. Se debe enjuagar la boca con agua después de su uso para remover el depósito de Beclometasona de la cavidad oral. La dosis diaria recomendada esta entre 40 a 80 mcg dos veces al día. Adultos y niños mayores de 12 años: 1 a 2 inhalaciones cada 12 horas. No exceder de 320 mcg dos veces al día como dosis máxima o según criterio médico.

Niños entre 4 y 12 años: Una inhalación cada 12 horas

Interacciones:

Esteroides sistémicos: Si se usa de forma concomitante con otros esteroides sistémicos o intranasales, el efecto supresor de la función suprarrenal será complementario.

Inhibidores potentes de CYP3A (p. ej., ritonavir, cobicistat): La Beclometasona es menos dependiente del metabolismo por CYP3A que algunos otros corticosteroides y, por lo general, las interacciones son poco probables; no obstante, no puede descartarse la posibilidad de que se produzcan reacciones sistémicas con el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A (p. ej., ritonavir, cobicistat) y, por tanto, se recomienda precaución y un control adecuado con el uso de estos fármacos.

Reacciones adversas:

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema	Frecuentes >1/100 a < 1/10	Poco frecuentes >1/1.000 a <1/100	Desconocidos o Raros >1/10.000 a <1/1.000
Infecciones e infestaciones	Candidiasis en la boca y garganta		
Trastornos del sistema inmunológico		Erupción, urticaria, prurito, eritema	Angioedema, alteraciones respiratorias (disnea y/o broncoespasmo) y reacciones anafilácticas/anafilactoides
Trastornos oculares			Visión borrosa
Trastornos endocrinos			Síndrome de Cushing, aspecto cushingoide, supresión suprarrenal, retraso en el crecimiento de niños y adolescentes, disminución de la densidad mineral ósea, cataratas y glaucoma
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad, trastornos del sueño y cambios en el comportamiento, incluyendo hiperactividad psicomotora e irritabilidad (fundamentalmente en niños) Depresión, agresividad (predominantemente en niños)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Ronquera, irritación de garganta		Broncoespasmo paradójico

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacologica: 16.3.0.0.N10

3.1.13.3. DOBUTAMINA

Expediente : 20068276
 Radicado : 20191176157
 Fecha : 10/09/2019
 Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la Información Farmacológica (Indicaciones,

Acta No. 07 de 2020 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



contraindicaciones, y advertencias, efectos adversos, dosificación, embarazo y lactancia, interacciones y sobredosificación) del producto Autobod®, por cuanto no se encuentra conceptualizado en Actas de Comisión Revisora.

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

Concentración:

Cada vial o ampolla de 20 mL contiene dobutamina clorhidrato equivalente a 250 mg dobutamina base.

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

Indicaciones

Control de los equilibrios hemodinámicos asociados a los cuadros de shock u otros estados de insuficiencia cardíaca. Pacientes que requieren apoyo inotrópico en el tratamiento a corto plazo de la insuficiencia cardíaca debida a cardiopatías, infarto del miocardio o bien por procedimientos quirúrgicos cardíacos.

Contraindicaciones

Este medicamento nunca debe usarse en caso de:

- Obstrucción mecánica en la eyección o llenado del ventrículo izquierdo, especialmente en el caso de una cardiomiopatía obstructiva, estenosis de la válvula aórtica o pericarditis constrictiva,
- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.
- Pacientes con obstrucción dinámica intraventricular

Precauciones y advertencias

Es necesaria una vigilancia de los parámetros cardiovasculares: frecuencia cardíaca, presión arterial, si es necesario, complementada registrando la actividad eléctrica cardíaca, midiendo las dimensiones ventriculares o la presión arterial pulmonar y diuresis.

Cuando la administración se realiza fuera del entorno hospitalario, es decir, mientras se espera la admisión al hospital, es imprescindible respetar las siguientes medidas:

- El médico permanece al lado del paciente durante la administración,
- La dosis debe incrementarse con 2.5 g / kg / min y aumentan regularmente dependiendo de la condición clínica del paciente:

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- la presión arterial se controlará al menos cada 15 min,
 - la frecuencia cardíaca también se controlará cada 15 minutos: en caso de taquicardia que se considere demasiado alta, la velocidad de infusión debe reducirse a la mitad o el tratamiento debe interrumpirse temporalmente. La administración también se detendrá en caso de irregularidades en el ritmo o taquicardia repentina que causen temor al desarrollo de hiperexcitación o taquicardia ventricular.
- **Aumento de la frecuencia cardíaca o la presión arterial:**
La dobutamina puede causar un aumento significativo de la frecuencia cardíaca o la presión arterial, especialmente la presión sistólica. Durante los estudios clínicos, aproximadamente el 10% de los pacientes tuvo una aceleración de la frecuencia cardíaca de 30 latidos por minuto o más, y aproximadamente 7,5 han tenido un aumento en la presión sistólica de 50 mm Hg o más. En general, estos efectos son rápidamente reversibles al reducir la dosis. Los pacientes con hipertensión preexistente parecen más propensos a desarrollar una respuesta hipertensiva.
 - **Aceleración de la conducción auriculoventricular:** esto puede conducir a un aumento de la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular.
 - **Actividad ectópica:** la dobutamina puede promover o exacerbar la actividad ectópica ventricular, pero rara vez causa taquicardia o fibrilación ventricular.
 - **Historial de alteraciones graves del ritmo cardíaco:** los pacientes con tal historial serán monitoreados particularmente con un registro continuo de ECG.

Precauciones de empleo

General

- Se recomiendan medidas de precaución en caso de shock cardiogénico asociado a hipovolemia; la hipovolemia debe ser corregida previamente al inicio del tratamiento con dobutamina
- Se recomienda tomar precauciones en pacientes con historia de arritmias ventriculares graves.
- En pacientes afectados de una fibrilación auricular preexistente con una respuesta ventricular rápida, se recomienda la utilización de una preparación a base de digitálicos previamente al inicio del tratamiento con dobutamina.
- Se recomienda la interrupción gradual del tratamiento.

Casos particulares

Insuficiencia cardíaca durante la fase aguda de un infarto de miocardio

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento de la insuficiencia cardíaca y la reducción del diámetro del corazón disminuye el consumo de oxígeno.

Los resultados clínicos y experimentales observados con dobutamina después de una fase aguda de infarto de miocardio sugieren que la dobutamina no tiene un efecto adverso sobre el miocardio cuando se usa en dosis que no conducen a un aumento de la frecuencia cardíaca o presión arterial. Por lo tanto, la dosis debe ajustarse para evitar un ritmo cardíaco acelerado y un aumento de la presión arterial sistólica.

Hipotensión

En general, cuando la presión arterial promedio es inferior a 70 mmHg, se puede sospechar hipovolemia y, en este caso, se debe corregir con un volumen apropiado de soluciones antes de administrar dobutamina.

Shock de origen tóxico-infeccioso

Si después de la expansión del volumen, la evaluación del estado hemodinámico del paciente (catéter de Swan-Ganz, presión venosa central o ecocardiografía Doppler) revela una insuficiencia cardíaca predominante ($IC < 2.5 \text{ l / min / m}^2$, $PAP0 > 14 \text{ mmHg}$, $RVS > 1100 \text{ dinas.s.cm}^{-5} / \text{m}^2$) o falla vascular predominante ($IC > 4 \text{ l / min / m}^2$, 12 mmHg $< PAP0 < 14 \text{ mmHg}$, $RVS < 1100 \text{ dinas. s. cm}^{-5}$), la dobutamina puede mejorar la presión de la infusión, el transporte de oxígeno y la oxigenación de los tejidos. En el caso de insuficiencia cardíaca predominante, se puede recomendar la combinación de dopamina + dobutamina e igualmente, en el caso de insuficiencia vascular predominante, la combinación de noradrenalina + dobutamina.

Población pediátrica

La dobutamina se ha administrado a niños en un estado de bajo flujo como resultado de insuficiencia cardíaca descompensada, cirugía cardíaca y shock cardiogénico o séptico. Algunos efectos hemodinámicos de la dobutamina pueden ser cuantitativa o cualitativamente diferentes en niños en comparación con adultos. El aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial parece ser más frecuente e intenso en los niños. La presión capilar pulmonar no puede reducirse en niños, a diferencia de los adultos; eventualmente esto puede aumentar, especialmente en niños menores de un año.

Se ha informado que el sistema cardiovascular del recién nacido es menos sensible a la dobutamina. Parece que el efecto hipotensor de la dobutamina se observa con mayor frecuencia en pacientes adultos que en niños pequeños.

Por lo tanto, el uso de dobutamina en niños debe ser monitoreado de cerca teniendo en cuenta estas características farmacodinámicas.

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fertilidad, embarazo y lactancia

Los estudios en animales no han revelado ninguna evidencia de efectos teratogénicos del clorhidrato de dobutamina. Como los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana, el medicamento no debe usarse en el embarazo a menos que, en opinión del médico, los beneficios terapéuticos esperados superen el riesgo potencial para el feto.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No aplicable en vista de las indicaciones de uso y la corta vida media del medicamento.

Vía de administración:

Solución inyectable concentrada para administrar por infusión

Dosificación:

Dosis

Estricta ruta intravenosa

La administración de dobutamina siempre debe realizarse mediante infusión intravenosa continua, para garantizar la administración estable y regular del medicamento.

El concentrado para solución para perfusión de dobutamina debe ser diluido justo antes de la administración según la tabla siguiente en una solución de glucosa al 5%, una solución de cloruro sódico al 0,9%.

La mayoría de los pacientes responden bien a dosis de 2,5 a 10,0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Se ha demostrado que la tolerancia se desarrolla durante infusiones continuas de 72 horas o más; por lo tanto, pueden ser necesarias dosis más altas para lograr los mismos efectos (se han administrado dosis de 40 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$).

Elección de la velocidad de infusión:

Dosis $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$	Ritmo de administración.		
	250 $\mu\text{g} / \text{ml}$ * (ml / kg / min)	500 $\mu\text{g} / \text{ml}$ ** (ml / kg / min)	1000 $\mu\text{g} / \text{ml}$ *** (ml / kg / min)
2,5	0,01	0,005	0,0025
5,0	0,02	0,01	0,005
7,5	0,03	0,015	0,0075
10	0,04	0,02	0,01
12,5	0,05	0,025	0,0125

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



15	0,06	0,03	0,015
----	------	------	-------

* 250 mg por litro de disolvente

** 500 mg por litro o 250 mg por 500 ml de disolvente

*** 1000 mg por litro o 250 mg por 250 ml de disolvente

En la exploración funcional cardiovascular, la prueba de activación de isquemia miocárdica se utilizan dosis supra-terapéuticas (10 µg / kg / min cada 2 minutos y sin exceder los 40 µg / kg / minuto), con o sin atropina, bajo monitorización de la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el ECG y el ecocardiograma con el equipo adecuado. La administración del medicamento se debe practicar en un establecimiento que cuenta con un servicio de reanimación y en una habitación que cuenta con un equipo de reanimación que incluye un desfibrilador.

Población pediátrica

El uso de dobutamina en niños debe controlarse de cerca.

En todos los grupos de edad pediátricos (desde recién nacidos hasta 18 años), se recomienda una dosis inicial de 5 microgramos / kg / minuto, que se ajustará entre 2 y 20 microgramos / kg / minuto, según la respuesta clínica. Una dosis de 0.5 a 1.0 microgramos / kg / minuto solo a veces puede provocar una respuesta.

Parece que la dosis mínima efectiva es mayor en niños que en adultos. Se recomienda precaución al administrar grandes dosis ya que la dosis máxima tolerada sería menor en niños que en adultos. La mayoría de los efectos secundarios (especialmente taquicardia) se observan cuando la dosis es mayor o igual a 7,5 microgramos / kg / minuto. Sin embargo, estos efectos secundarios son rápidamente reversibles cuando la velocidad de infusión de dobutamina se reduce o se detiene.

Se ha observado una gran variabilidad en pacientes pediátricos en términos de concentración plasmática necesaria para inducir una respuesta hemodinámica (valor umbral) y una tasa de respuesta hemodinámica a concentraciones plasmáticas crecientes. Por lo tanto, la dosis requerida en niños no puede determinarse a priori. Esto debería ajustarse gradualmente dado el "rango terapéutico" más estrecho en los niños.

Interacciones:

Anestésicos halogenados:

Debe usarse con gran precaución durante la anestesia con cicloproprano, halotano y otros anestésicos halogenados.

Entacapona:

La entacapona puede potenciar los efectos de la solución de dobutamina.

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Beta-bloqueantes:

Beta-bloqueantes, especialmente los cardioselectivos. El efecto inotrópico positivo de dobutamina producido a través de la estimulación de los β -receptores cardíacos se ve disminuido por este tipo de preparados. Sin embargo, dobutamina tiene la capacidad de eliminar el bloqueo beta a dosis que no causan reacciones adversas graves. En algunas ocasiones se observa una ligera vasoconstricción, especialmente en pacientes tratados con beta-bloqueantes.

Reacciones adversas:

Se usan los siguientes términos para clasificar la frecuencia de las reacciones adversas: 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 ($<1/10.000$), desconocidos (no pueden calcularse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas que se pueden presentar son:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Común: eosinofilia, inhibición de la agregación plaquetaria (sólo cuando continúa la perfusión durante varios días)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raros: Hipokalemia

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefalea

Trastornos cardiacos/ vasculares

Muy frecuentes: incremento del ritmo cardiaco hasta ≈ 30 latidos/minuto,

Frecuentes: Aumento de la presión arterial = 50 mmHg. Los pacientes que sufren de hipertensión arterial son más propensos a tener un incremento mayor de la presión arterial.

Disminución de la presión arterial, arritmia ventricular, extrasístoles ventriculares dependientes de la dosis. Aumento de la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular, estos pacientes deben ser digitalizados antes de la perfusión de dobutamina. Vasoconstricción, especialmente en pacientes que previamente han sido tratados con beta bloqueadores. Dolor anginoso, palpitaciones. Se observa un aumento de la presión arterial sistólica (de 10 a 20 mm de Hg) en la mayoría de los pacientes.

Poco frecuentes: taquicardia ventricular, fibrilación ventricular,

Muy raros: Bradicardia, isquemia miocárdica, infarto miocárdico, parada cardiaca.

Desconocidos: Disminución de la presión pulmonar capilar.



Niños: aumento pronunciado de la frecuencia cardíaca y / o la presión arterial, así como una disminución menor de la presión capilar pulmonar que los adultos. Aumento de la presión capilar pulmonar en niños menores de 1 año.

Las reacciones adversas que aparecen en función de la dosis no se suelen observar a dosis inferiores a 10 µg/kg/min; en algunas ocasiones, se han llegado incluso a administrar dosis de 40 µg/kg/min sin la aparición de reacciones adversas importantes.

Ecocardiografía de estrés con dobutamina:

Trastornos cardíacos / trastornos vasculares

Muy frecuentes: malestar del ángor, extrasístole ventriculares con una frecuencia de > 6/min

Frecuentes: Extrasístoles supraventriculares, taquicardia ventricular

Poco frecuentes: Fibrilación ventricular, infarto de miocardio

Muy raras: La aparición de un bloqueo auriculoventricular de segundo grado, vasoespasmos coronario. Descompensación de la presión arterial hipertensiva / hipotensiva, aparición de un gradiente de presión intracavitaria, palpitaciones.

Frecuencia no conocida: miocardiopatía de estrés

Sistema respiratorio, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Broncoespasmo, disnea

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas

Trastornos de piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Exantema

Muy raras: Hemorragia petequiral

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Dolor torácico

Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: Aumento de la urgencia urinaria a dosis altas de perfusión

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: fiebre, flebitis en el sitio de la inyección. En caso de infiltración paravenosa accidental, se puede desarrollar inflamación local.

Muy raras: Necrosis cutánea

Otros efectos indeseables

Inquietud, náuseas, cefalea, parestesia, temblores, urgencia urinaria, sensación de calor y ansiedad, espasmos mioclónicos

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de venta: Con fórmula facultativa

3.4 ACLARACIONES

3.4.1. SALMETEROL XINAFOATO 50 µg, FLUTICASONA PROPIONATO 100 µg

Radicado : 20191238724
Fecha : 08/12/2019
Interesado : Aruna Asesores

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar si Salmeterol xinafoato 50 µg + fluticasona propionato 100 µg, referenciado en la norma farmacológica 16.3.0.0.N20, con código ATC R03AK06, corresponde a la sal o a su equivalencia en base.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclara que 50 µg corresponden a la base de la sal (Salmeterol Xinafoato). Asimismo, 100 µg corresponden a la base de la sal (Fluticasona Propionato)

Siendo las 16:00 del día 16 de Junio de 2020, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

MÓNICA DANIELA VELANDIA FONSECA
Profesional del Grupo de Apoyo a las Salas
Especializadas

JULIE ALEXANDRA PEDREROS ALBA
Profesional del Grupo de Apoyo a las Salas
Especializadas

JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
Directora Técnica de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEM

Acta No. 07 de 2020 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018