



ASEGURAMIENTO SANITARIO

REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES
ASOCIADOS**FORMATO DE PRESENTACION DE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE USOS
NO INCLUIDOS EN REGISTROS SANITARIOS**

Ciudad y Fecha de presentación:

Espacio para adhesivo de
radicado INVIMA**1. INFORMACIÓN GENERAL:**

Información del responsable de la nominación			
Nombre	Karen Gutiérrez Valderrama – Erika Quiroga Castro		
Tipo de solicitante	Químico Farmacéutico	Tarjeta profesional No.	N.A.
C.C. ó C.E No.	1121910959- 1020779238	Dirección de Notificación	Calle 222 # 55-37 Bogotá D.C.
Teléfono	3214993338- 3178556512	Correo electrónico	karegutierrez@udca.edu.co - erquioga@udca.edu.co
Firma del solicitante _____			
<i>“El solicitante autoriza expresamente al INVIMA, para tomar los datos personales aportados en este formulario - incluido el correo electrónico -, como direcciones de envío de comunicaciones de requerimientos o notificación de actos administrativos; en concordancia con lo previsto por los artículos 53 y 67 s.s. del C.P.A.C.A.”</i>			
Información del Producto			
Nombre del producto:	Acetaminofén solución oral 150mg/5mL		
Principio activo:	Paracetamol		

2. INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

2.1. Forma Farmacéutica	Solución
2.2. Indicaciones Aprobadas por INVIMA	Analgésico, antipirético
2.3. Contraindicaciones	Hipersensibilidad al acetaminofén. Adminístrese con precaución a pacientes con insuficiencia renal o hepática. Nuevas precauciones y advertencias: contiene acetaminofén. No <u>usar</u> con otros productos que contengan acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen acetaminofén puede conducir a una sobredosis. La sobredosis de acetaminofén puede causar falla hepática, lo cual puede requerir un trasplante de hígado o conducir a la muerte. Una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el acetaminofén. En

ESTE DOCUMENTO IMPRESO ES UNA COPIA NO CONTROLADA

DOCUMENTO DE PRUEBA

**FORMATO DE PRESENTACION DE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE USOS NO INCLUIDOS EN REGISTROS SANITARIOS**

	<p>pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento. Casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que tienen sepsis. En pacientes con estados de deficiencia de glutatión, el uso de acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica. Si los síntomas persisten, consulte a su médico. Mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños. Precauciones y advertencias:</p> <ul style="list-style-type: none">- contiene acetaminofén. No usar con otros productos que contengan acetaminofén. El uso concomitante con otros productos que contienen acetaminofén puede conducir a una sobredosis.- la sobredosis de acetaminofén puede causar falla hepática lo cual puede conducir a un trasplante de hígado o la muerte.- una enfermedad hepática existente incrementa el riesgo de daño hepático relacionado con el acetaminofén. En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad hepática o renal, debe existir una evaluación médica antes de tomar este medicamento.- casos de disfunción/falla hepática han sido reportados en pacientes con deficiencia en los niveles de glutatión, como aquellos con desnutrición severa, anoréxicos, con bajo índice de masa corporal o que son grandes consumidores crónicos de alcohol.- en pacientes con estados de deficiencia de glutatión como sepsis, el uso de acetaminofén puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica.- si los síntomas persisten, consulte a su médico.- mantener el producto fuera del alcance y la vista de los niños.
2.4. Precauciones y Advertencias	I.H., hepatitis aguda, concomitante con sustancias que afectan a la función hepática, deshidratación por abuso del alcohol y malnutrición crónica. Alcoholismo crónico; I.R.; insuficiencia cardiaca grave; afecciones pulmonares; anemia. Asmáticos sensibles al AAS (reacción cruzada). En alcohólicos o en caso de I.H.: no sobrepasar 2 g paracetamol/día. Niños < 3 años. Riesgo de reacciones graves en la piel, como pustulosis

**FORMATO DE PRESENTACION DE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE USOS NO INCLUIDOS EN REGISTROS SANITARIOS**

	<p>exantemática aguda generalizada, s. de Stevens-Johnson, y necrólisis epidérmica tóxica, interrumpir ante el primer síntoma de erupción en la piel o cualquier otro signo de hipersensibilidad. Los cuadros tóxicos asociados a paracetamol se pueden producir tanto por la ingesta de una sobredosis única o por varias tomas con dosis excesivas. Vía IV, precaución en malnutrición crónica y deshidratación. Para prevenir casos de sobredosis con la administración IV se recomienda prescribir la dosis de paracetamol en mililitros.</p>
2.5. Reacciones adversas	<p>Raras: malestar, nivel aumentado de transaminasas, hipotensión, hepatotoxicidad, erupción cutánea, alteraciones hematológicas, hipoglucemia, piuria estéril.</p>
2.6. Interacciones	<p>Aumenta efecto (a dosis > 2 g/día) de: anticoagulantes orales. Hepatotoxicidad potenciada por: alcohol, isoniazida. Biodisponibilidad disminuida y potenciación de la toxicidad por: anticonvulsivantes. Niveles plasmáticos disminuidos por: estrógenos. Disminuye efecto de: diuréticos de asa, lamotrigina, zidovudina. Acción aumentada por: probenecid, isoniazida, propranolol. Efecto disminuido por: anticolinérgicos, colestiramina. Absorción aumentada por: metoclopramida, domperidona. Aclaramiento aumentado por: rifampicina. Puede aumentar toxicidad de: cloranfenicol. Lab: sangre: aumento de glucosa, teofilina y ácido úrico; reducción de glucosa por método oxidasa-peroxidasa. Orina: aumenta valores de metadrenalina y ácido úrico; falsos + en determinación de ácido 5-hidroxi indol acético en pruebas con el reactivo nitrosonaftol. Aumenta tiempo de protrombina. Suspender 3 días antes de pruebas de función pancreática mediante bentiromida.</p>
2.7. Vía de administración	Oral
2.8. Dosificación y grupo etario	Niños entre 1 y 12 años, la dosis recomendada de Acetaminofén es de máximo 60 mg/Kg por día,

**FORMATO DE PRESENTACION DE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE USOS NO INCLUIDOS EN REGISTROS SANITARIOS**

	repartido en concentraciones que no proporcionen más de 10mg/Kg por toma en un intervalo de 4-6h.
2.9 Concentración	150mg/5mL
2.10. Condición de venta	Control especial <input type="checkbox"/> Venta Libre <input checked="" type="checkbox"/> Venta con fórmula médica <input type="checkbox"/> Uso Institucional <input type="checkbox"/>
2.11. Información de Seguridad o Alertas	Informe de seguridad 2014-03-18 Con base en la información de las bases de datos del INVIMA y la recomendación publicada por parte de la agencia internacional Food and Drug Administration (FDA), con respecto a las recomendaciones realizadas a los profesionales de la salud relacionadas con la suspensión de la prescripción y dispensación de productos bajo formula medica que contengan más de 325 mg de acetaminofén en combinación con otros medicamentos, debido a que actualmente no existen datos disponibles que demuestren un beneficio adicional que compense los riesgo de generación de lesiones hepáticas al consumir más de 325 mg de acetaminofén por unidad de dosis, el INVIMA sugiriere a los pacientes y cuidadores las siguientes recomendaciones: El acetaminofén o paracetamol es seguro y eficaz cuando se consume según las dosis recomendadas, siempre siga las instrucciones de su médico antes de consumir acetaminofén, tenga en cuenta las dosis indicadas. No exceda las dosis máximas recomendadas de acetaminofén: 4 gramos/día en pacientes adultos y 75 miligramos/kg/día en niños. Si el dolor persiste no aumente la dosis y consulte con su médico. Los efectos no deseados pueden ser graves cuando se ingieren cantidades que exceden las dosis recomendadas del acetaminofén como compromiso de la función del hígado, alteraciones de la piel y en algunos casos hasta muerte. Acetaminofén o paracetamol para los niños viene en diferentes concentraciones y presentaciones como gotas, jarabes, suspensiones, tabletas masticables, en presentación única o combinado con otros medicamentos, para bebes, lactantes y niños de diferentes edades y pesos. Se recomienda leer siempre la etiqueta antes de

FORMATO DE PRESENTACION DE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE USOS NO INCLUIDOS EN REGISTROS SANITARIOS

suministrar el medicamento al niño, recuerde que la dosis depende del peso y edad de los niños. Asegure siempre la medida correcta conforme lo indicado por su médico para administrar adecuadamente el medicamento (No realizar la medida adecuada del medicamento puede generar dosis mayores a las indicadas)

Informe de seguridad 2014-02-05

Recomendaciones:

Se recomienda suspender la terapia con acetaminofén o paracetamol en los pacientes que presenten alteraciones hepáticas evidenciadas por pruebas de laboratorio o reacciones cutáneas severas atribuibles al tratamiento, con forme a la alerta emitida por el INVIMA de fecha 23/08/2013.

Evitar el uso de los medicamentos con paracetamol o acetaminofén en pacientes con antecedentes de reacciones adversas de hipersensibilidad a sus componentes.

Se recomienda realizar ajuste de la dosis de acetaminofén en pacientes que presenten falla renal o enfermedad hepática, debido al incremento del riesgo de daño hepático, o el uso de otra alternativa terapéutica teniendo en cuenta el criterio médico.

Informe de seguridad 2013-08-23

Recomendaciones:

Si ha presentado Síndrome de Stevens Johnson, Necrólisis Epidérmica Tóxica o Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda con paracetamol o acetaminofén, favor no consumir y consultar a su médico.

3. INFORMACION DEL USO SOLICITADO

Ítem	Descripción	Soportes (Folio)
3.1 Propuesta de uso no incluido en registro sanitario	Los estudios de eficacia y seguridad demuestran el uso del acetaminofén vía oral para el conducto arterioso permeable (CAP) en neonatos con un cierre efectivo en el tratamiento y un perfil de seguridad aceptable para el uso en estos pacientes.	2 A 5
3.2 Dosificación y grupo etario propuesto	15mg/kg cada 6 horas durante 3 días para pacientes entre 0-28 días.	8
3.3 Historial de autorización del uso propuesto en otros países (agencias)	NA	N.A.

**FORMATO DE PRESENTACION DE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE USOS NO INCLUIDOS EN REGISTROS SANITARIOS**

3.4 Inclusión del uso propuesto en guías de práctica clínica	Guía de práctica clínica ecuatoriana (GCP) Prevalencia de la persistencia del conducto arterioso en prematuros tratados con paracetamol. Hospital Carlos Andrade Marín octubre 2014-2016	12 A 81
--------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------

4. RESUMEN EJECUTIVO CON JUSTIFICACIÓN DE LA SOLICITUD

Folio: ____

El tratamiento farmacológico del conducto arterioso permeable CIE10-Q250 a nivel internacional y nacional es manejado con medicamentos como ibuprofeno, indometacina y paracetamol vía intravenosa lo cual se convierte en un problema para el paciente debido a la accesibilidad del mismo por disponibilidad y altos costos.

En Colombia el Conducto Arterioso Permeable (CAP) registra datos epidemiológicos de incidencia en Recién Nacido pretérmino de 50 a 70%, y una prevalencia de 27.6%. A nivel internacional se ha registrado el uso del paracetamol vía oral como alternativa terapéutica para el tratamiento de esta patología realizando estudios clínicos de eficacia, seguridad, en los cuales se ha evidenciado resultados satisfactorios en cuanto a la eficacia y seguridad convirtiéndose en una alternativa terapéutica a un costo accesible para los pacientes y las instituciones prestadoras de servicios de salud. Durante los estudios también se ha evidenciado que el paracetamol en comparación con otros AINES administrados por vía oral cuenta con un perfil de seguridad aceptable con menores reacciones adversas (oliguria, insuficiencia renal, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar) y sin consecuencias serias para la salud de los pacientes.

5. ESTUDIOS SOPORTE**5.1 ESTUDIOS CLÍNICOS**

Parámetro	Fase	Título	Resumen de los estudios	Folio
Seguridad	III	Comparison of Oral Paracetamol versus Ibuprofen in Premature Infants with Patent Ductus Arteriosus: A Randomized Controlled Trial.	Estudio cuantitativo, donde se realiza un ensayo aleatorio controlado. Población: Prematuros con 34 semanas con diagnóstico ecocardiográfico de CAP hemodinámicamente significativo Muestra: 165 pacientes hospitalizados en el Hospital de la Universidad de Jilin. Instrumentos: Pacientes se dividieron al azar: ibuprofeno (n= 80) y paracetamol (n= 80). Dosis: Paracetamol (suspensión oral 15 ml: 1,5 g): 15 mg/kg cada 6 h durante 3 días. Ibuprofeno oral (suspensión 100 ml: 2 g) a la dosis inicial de 10 mg/kg seguido de 5 mg/kg después de 24 y 48 h. Resultados: El conducto se cerró en 65 (81,2%) niños del grupo de paracetamol en comparación con 63 (78,8%) del grupo de ibuprofeno. El intervalo de confianza del 95% de la diferencia entre estos grupos fue [-0.080,0.128], lo que demuestra que la efectividad del tratamiento con paracetamol no fue inferior a la del ibuprofeno.	7 A 11

FORMATO DE PRESENTACION DE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE USOS NO INCLUIDOS EN REGISTROS SANITARIOS

			<p>Reacciones adversas: -Oliguria: paracetamol (4,8%), ibuprofeno (7,2%). -Insuficiencia renal: paracetamol (0%), ibuprofeno (0,8%). -Enterocolitis necrotizante neonatal: paracetamol (2,4%), ibuprofeno (1,6%) -Hemorragia intraventricular: paracetamol (4,8%), ibuprofeno (5,6%). -Hiperbilirrubinemia: paracetamol (12,8%), ibuprofeno (22,4%). -Hemorragia gastrointestinal: paracetamol (1,6%), ibuprofeno (6,4%). Conclusiones: La eficacia del fármaco y los perfiles de seguridad en los bebés prematuros con CAP reveló que el paracetamol oral era comparable al ibuprofeno en términos de la tasa de cierre del conducto e incluso mostró un riesgo menor de hiperbilirrubinemia o hemorragia gastrointestinal. Por lo tanto, el paracetamol puede ser aceptado como un tratamiento farmacológico de primera línea para la CAP en bebés prematuros.</p>	
<p>Seguridad</p>	<p>III</p>	<p>Oral paracetamol vs. oral ibuprofen in the treatment of symptomatic patent ductus arteriosus in premature infants: A randomized controlled trial</p>	<p>Estudio Cuantitativo, donde se realiza un ensayo aleatorio controlado.</p> <p>Población: Prematuros con < 37 semanas de nacidos, con diagnóstico de CAP. Muestra: 87 pacientes que ingresaron al Hospital Afiliado de Xuzhou de la Facultad de Medicina de la Universidad del Sureste entre octubre de 2012 y junio de 2015. Instrumentos: Pacientes se dividieron al azar: ibuprofeno (n = 43) y paracetamol (n = 44). Dosis: Ibuprofeno: 10 mg/kg de suspensión oral inicialmente, seguidos de 5 mg/kg durante las primeras 24 y 48 h más tarde. Paracetamol: Administración de 15 mg/kg por vía oral una vez cada 6 h durante un total de 3 días. Resultados: Reacciones adversas: -Oliguria: paracetamol (2,3%), ibuprofeno (14%). -Sangre oculta en heces: paracetamol (4,5%), ibuprofeno (9,3%). -Hemorragia intraventricular: paracetamol (9,3%), ibuprofeno (11,4%). -Enterocolitis necrotizante neonatal: paracetamol (9,1%), ibuprofeno (11,6%) -Displasia broncopulmonar: paracetamol (11,4%), ibuprofeno (14%). Conclusiones: La eficacia clínica del ibuprofeno y el paracetamol por vía oral en el tratamiento del</p>	<p>1 A 6</p>



FORMATO DE PRESENTACION DE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE USOS NO INCLUIDOS EN REGISTROS SANITARIOS

			<p>CAP es relativamente similar con eventos adversos bajos. Dado que existe una alta correlación entre la PGE2 plasmática y urinaria, el nivel de PGE2 en la orina se puede usar para predecir la aparición de reacciones adversas asociadas con el fármaco que incluyen oliguria, daño renal y efectos secundarios del tracto gastrointestinal.</p>	
<p>Eficacia</p>	<p>III</p>	<p>Comparison of Oral Acetaminophen Versus Ibuprofen in Premature Infants With Patent Ductus Arteriosus.</p>	<p>OBJETIVO: El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia del paracetamol oral y el ibuprofeno oral para el cierre del conducto arterioso permeable (APD) en lactantes prematuros.</p> <p>PACIENTES Y MÉTODOS: Este ensayo clínico, estudio aleatorizado, incluyó a 120 bebés, con una edad gestacional <37 semanas, que ingresaron en la unidad de cuidados intensivos neonatales del hospital de Afzalipour, Kerman, Irán, en 2014. Se confirmó ecocardiográficamente la PDA. El ensayo se registró en el registro iraní de ensayos clínicos (Reg. No. 25542). Sesenta y siete bebés recibieron acetaminofen oral (15 mg / kg cada seis horas durante tres días) y 62 bebés recibieron ibuprofeno (una dosis inicial de 20 mg / kg, seguido de 10 mg / kg a las 24 y 48 horas). Para evaluar la eficacia del tratamiento, se realizó una segunda ecocardiografía después de completar el tratamiento.</p> <p>RESULTADOS: Después del primer ciclo de tratamiento, la PDA se cerró en 55 (82,1%) pacientes que recibieron acetaminofén oral en comparación con 47 (75,8%) de los que recibieron ibuprofeno oral ($p = 0,38$). Después del segundo ciclo de tratamiento, la PDA se cerró en el 50% del grupo de acetaminofén oral y en el 73,3% del grupo de ibuprofeno oral ($p = 0,21$).</p> <p>CONCLUSIONES: Este estudio demostró que, no hubo diferencia significativa entre el tratamiento de PDA con acetaminofén oral e ibuprofeno oral en los recién nacidos prematuros. El ibuprofeno oral puede cerrar efectivamente la PDA, pero desafortunadamente está asociado con algunos efectos adversos que limitan su utilidad, por lo que se estudió un medicamento alternativo con</p>	<p>82 A 86</p>

FORMATO DE PRESENTACION DE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE USOS NO INCLUIDOS EN REGISTROS SANITARIOS

			una eficacia similar y menos efectos adversos. Este estudio recomienda acetaminofén con complicaciones mínimas para el tratamiento de la PDA en neonatos prematuros en lugar de Ibuprofeno.	
Eficacia	III	Oral paracetamol versus oral ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus	<p>Objetivo: Este estudio se realizó para investigar la seguridad y la eficacia del paracetamol oral versus ibuprofeno oral en el tratamiento del conducto arterioso permeable (APD) en bebés prematuros.</p> <p>Métodos Los bebés prematuros con PDA con una edad gestacional de ≤ 32 semanas o peso al nacer de ≤ 1500 g se incluyeron en este estudio aleatorizado.</p> <p>Resultados Un total de 120 bebés prematuros cumplieron con los criterios de inclusión. De estos 120 bebés, 34 cumplieron con los criterios de tratamiento y 22 finalmente fueron asignados al azar. No encontramos diferencias significativas en las tasas de mortalidad o cierre primario entre los dos grupos. Tampoco encontramos diferencias significativas en los resultados neonatales a corto plazo.</p> <p>Conclusiones Tanto el paracetamol oral como el ibuprofeno oral se pueden usar de manera segura y efectiva para tratar la PDA en bebés prematuros.</p>	87 A 94
Farmacocinética	II	Observational infant exploratory [(14)C]-paracetamol pharmacokinetic microdose/therapeutic dose study with accelerator mass spectrometry bioanalysis.	<p>Objetivos: Los objetivos del estudio fueron comparar la farmacocinética (PK) de [(14) C] -paracetamol ([(14) C] -PARA) después de la administración mezclada en una dosis terapéutica o una microdosis aislada y desarrollar y validar la masa del acelerador Bioanálisis por espectrometría (AMS) en el grupo de edad de 0 a 2 años.</p> <p>métodos: Las concentraciones de [(14) C] -PARA en 10-15 μl de muestras de plasma se midieron después de la administración enteral o iv de una sola [(14) C] -PARA microdosis o se mezclaron con la dosis terapéutica en lactantes que recibieron PARA como parte de su tratamiento terapéutico.</p> <p>resultados:</p>	95 A 105

FORMATO DE PRESENTACION DE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE USOS NO INCLUIDOS EN REGISTROS SANITARIOS

			<p>Treinta y cuatro lactantes fueron incluidos en el análisis PARA PK para este estudio: microdosis oral (n = 4), microdosis iv (n = 6), terapéutica oral (n = 6) y terapéutica iv (n = 18). Los respectivos valores de eliminación media (CL) (SD entre paréntesis) para estos grupos dosificados fueron 1.46 (1.00) lh (-1), 1.76 (1.07) lh (-1), 2.93 (2.08) lh (-1) y 2.72 (3.10) Los valores de lh (-1), t (1/2) 2.65 h, 2.55 h, 8.36 hy 7.16 hy la dosis normalizada de AUC (0-t) (mg l (-1) h) fueron 0.90 (0.43) , 0.84 (0.57), 0.7 (0.79) y 0.54 (0.26).</p> <p>Conclusiones: Se establecieron todos los procedimientos éticos, científicos, clínicos y regulatorios necesarios para realizar estudios de PK que utilizan microdosis enteral y sistémico en dos centros europeos. La farmacocinética de una dosis terapéutica (mg kg (-1)) y una microdosis (ng kg (-1)) en bebés entre 35 y 127 semanas después de la edad menstrual. [(14). Los parámetros farmacocinéticos C] -PARA estaban dentro de un intervalo de dos veces después de una dosis terapéutica o una microdosis. Los estudios exploratorios que utilizan dosis significativamente menores que las dosis terapéuticas pueden ofrecer ventajas éticas y de seguridad con una mayor sensibilidad bionalítica en estudios farmacocinéticos pediátricos exploratorios seleccionados.</p>	
<p>Farmacocinética</p>	<p>II</p>	<p>Pharmacokinetics and Bioavailability of a Fixed-Dose Combination of Ibuprofen and Paracetamol after Intravenous and Oral Administration.</p>	<p>Objetivos: Los estudios publicados anteriormente han sugerido la falta de una interacción farmacocinética entre el ibuprofeno y el paracetamol cuando se administran como una combinación oral de dosis fija. El objetivo de este estudio fue determinar el perfil farmacocinético y la seguridad de una combinación intravenosa de dosis fija (IV), que contiene 3 mg / ml de ibuprofeno y 10 mg / ml de paracetamol, en comparación con sus componentes individuales. El estudio también evaluó la biodisponibilidad relativa de las mismas dosis de los ingredientes activos cuando se administraron como una formulación oral.</p> <p>Métodos: Se realizó un estudio farmacocinético de secuencia cruzada de cinco períodos de una sola dosis, de etiqueta abierta, aleatorizado, en 30 voluntarios sanos. Las muestras de plasma en serie se analizaron para determinar las</p>	<p>106 A 113</p>

FORMATO DE PRESENTACION DE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE USOS NO INCLUIDOS EN REGISTROS SANITARIOS

			<p>concentraciones de paracetamol e ibuprofeno, usando métodos de cromatografía líquida validada y espectrometría de masas en tándem. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon utilizando análisis estándar no compartimentales. También se evaluaron los eventos adversos. Las relaciones de la concentración plasmática máxima medida (C max), el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) plasmática desde el tiempo cero hasta el momento de la última concentración plasmática medible (AUCt) y el AUC desde el tiempo cero hasta el infinito (AUC∞) se analizaron para determinar la bioequivalencia según lo determinado por intervalos de confianza del 90%.</p> <p>Resultados: Los parámetros farmacocinéticos de ibuprofeno y paracetamol fueron muy similares para las preparaciones de combinación y monoterapia IV; las relaciones de los valores de C max, AUCt y AUC∞ se ubicaron dentro del rango de bioequivalencia aceptable del 80-125%. También se determinó la proporcionalidad precisa de la dosis para ambos compuestos para la mitad de la dosis de la formulación IV en comparación con la dosis completa. La biodisponibilidad relativa de paracetamol (93.78%) e ibuprofeno (96.45%) confirmó la equivalencia farmacocinética de las formulaciones orales e IV de la combinación de dosis fijas.</p> <p>Conclusión: La administración concomitante de 3 mg / ml de ibuprofeno y 10 mg / ml de paracetamol en una combinación de dosis fija IV no altera los perfiles farmacocinéticos de ninguno de los fármacos. Las formas de dosis IV y oral de dicha combinación son farmacocinéticamente equivalentes.</p>	
--	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Estudio

Título: Paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis.

Ítem	Descripción	Folio
Diseño del estudio clínico	Revisión sistemática y metanálisis de las pruebas para evaluar la eficacia y la seguridad del paracetamol para el tratamiento del ductus arterioso permeable en los neonatos y para explorar los efectos de las variables clínicas sobre el riesgo de cierre.	114
	371 neonatos en total de los 16 estudios: 2	

FORMATO DE PRESENTACION DE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE USOS NO INCLUIDOS EN REGISTROS SANITARIOS

Tamaño de muestra	ensayos controlados aleatorios (ECA) y 14 estudios no controlados.	117
Duración del estudio	Durante 1 año tres autores evaluaron de forma independiente la elegibilidad de los estudios evaluados entre los años (2011-2014).	115
Número de participantes	246 neonatos fueron tratados con paracetamol para APD (125 pacientes en ECA y 121 en estudios no controlados).	115
Población estudiada (criterios clave de inclusión y de exclusión)	Se consideraron elegibles todos los estudios que cumplieran con los siguientes criterios: 1.estudios de cualquier diseño, incluidos ensayos controlados y no controlados, como ensayos controlados aleatorios (ECA), ensayos abiertos, estudios retrospectivos, series de casos e informes de casos, publicados hasta noviembre de 2014; 2.estudios que incluyan recién nacidos prematuros (edad gestacional (AG) al nacer <37 semanas) que recibieron tratamiento farmacológico para el APD hemodinámicamente significativo (definido por el examen ecocardiográfico) independientemente de su edad postnatal; 3. los estudios en los que se aplicó la intervención fueron paracetamol administrado para el cierre de PDA versus COX-i o placebo o ninguna intervención; Se excluyeron los estudios en los que no se utilizó el paracetamol para el cierre del PDA.	115
Diseño estadístico de análisis de resultados	Para los ECA, se utilizó el método de Mantel-Haenszel para calcular los riesgos del resumen ponderado. Para medir la heterogeneidad, se utilizó la prueba Q de Cochran. La homogeneidad entre los estudios se evaluó mediante la estadística I ² . Se utilizaron modelos de metanálisis de efectos fijos cuando hubo evidencia mínima de heterogeneidad, mientras que se usaron modelos de efectos aleatorios si el valor de I ² fue >30% para las estimaciones de efecto. El valor de corte de p utilizado para la prueba de heterogeneidad fue <0.1. Se informaron datos de resultados dicotómicos utilizando el riesgo relativo (RR) con el respectivo IC del 95%. Los análisis se realizaron por intención de tratar (ITT). Los datos faltantes se trataron utilizando la última medición disponible para cada individuo en el momento antes de retirarse del estudio. Para los estudios no controlados, se utilizó el metanálisis de proporción para medir	115 A 116

**FORMATO DE PRESENTACION DE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE USOS
NO INCLUIDOS EN REGISTROS SANITARIOS**

	<p>los resultados al calcular las proporciones y el IC del 95% para cada estudio y luego agrupamos los datos para derivar una proporción agrupada y el IC del 95%. El impacto de la heterogeneidad en las estimaciones agrupadas de los individuos los resultados del metanálisis se evaluaron con la estadística Cochran Q y la estadística I². Como la prueba Cochran Q tiene una baja sensibilidad para detectar heterogeneidad, se consideró significativo un valor de p de 0,1 para la presencia de heterogeneidad estadística. Se utilizaron modelos de metanálisis de efectos fijos cuando hubo evidencia mínima de heterogeneidad, mientras que los modelos de efectos aleatorios se utilizaron si el valor de I² era > 30% para las estimaciones del efecto. Se planificó realizar un análisis de subgrupos para determinar la eficacia de los fármacos para el PDA en relación con la GA (<28 y ≥28 semanas), BW (<1000 y ≥1000 g), edad postnatal (≤7 y > 7 días), dosis (bajo (≤45 mg / Kg / día) o alto (> 45 mg / Kg / día), vía de administración (oral o intravenosa), momento del uso de paracetamol (como tratamiento de primera línea o después de la falla de COX-i) . Para los análisis de subgrupos, los resultados ponderados se calcularon por separado en cada subgrupo y luego se compararon con las pruebas de χ^2. Se planificó un análisis de sensibilidad para determinar si los hallazgos se verían afectados al incluir solo estudios con bajo sesgo de selección.</p>	
Resultados	<p>Se incluyeron 16 estudios: 2 ensayos controlados aleatorios (ECA) y 14 estudios no controlados. Un metanálisis de ECA no demuestra ninguna diferencia en el riesgo de cierre ductal (modelo de Mantel-Haenszel, RR 1.07, IC del 95%: 0.87 a 1.33 y RR 1.03, IC del 95%: 0.92 a 1.16, después de 3 y 6 días de tratamiento, respectivamente). El metanálisis de proporción de estudios no controlados demuestra una tasa de cierre del conducto combinada del 49% (IC del 95%: 29% a 69%) y del 76% (IC del 95% al 61% a 88%) después de 3 y 6 días de tratamiento con paracetamol, respectivamente. Los perfiles de seguridad de paracetamol e ibuprofeno son similares. El riesgo de hiperbilirrubinemia fue mayor para ibuprofeno en comparación con paracetamol. Un aumento transitorio de aspartato y alanina</p>	117 A 119

FORMATO DE PRESENTACION DE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE USOS NO INCLUIDOS EN REGISTROS SANITARIOS

aminotransferasas o γ -glutamyl transpeptidasa se informó solo en seis pacientes incluidos en tres de los 14 estudios no controlados.

5.2. OTROS ESTUDIOS

Título del estudio	Folio	Resumen
<p>Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low-birth-weight infants (Review)</p>	<p>125 A 174</p>	<p>Objetivos: Para determinar la eficacia y la seguridad del paracetamol intravenoso u oral en comparación con placebo o ninguna intervención, indometacina intravenosa, ibuprofeno intravenoso u oral, o con otros inhibidores de la ciclooxigenasa para el cierre de un PDA en bebés prematuros o con bajo peso al nacer.</p> <p>Métodos de búsqueda: búsqueda estándar del Grupo de Revisión Cochrane de Neonatología. Esto incluyó búsquedas electrónicas del Registro Central de Ensayos Controlados de Cochrane (CENTRAL, Biblioteca Cochrane), MEDLINE, EMBASE y CINAHL. Se realizaron búsquedas en los resúmenes de las reuniones de las Sociedades Académicas de Pediatría y la Sociedad Perinatal de Australia y Nueva Zelanda. Se realizaron búsquedas en Clinicaltrial.gov; control-trials.com; anzctr.org.au; La Plataforma de Registro Internacional de Ensayos Clínicos de la Organización Mundial de la Salud en who.int/ictpr para ensayos en curso y la Web of Science para artículos que citan ensayos controlados aleatorios identificados. Buscamos los primeros 200 resultados en Google Scholar T M para identificar la literatura gris. Todas las búsquedas se realizaron en diciembre de 2013. Una búsqueda repetida de MEDLINE en agosto de 2014 no identificó ningún ensayo nuevo.</p> <p>Criterio de selección: Se identificaron dos ensayos controlados aleatorios (ECA) que compararon el paracetamol oral con el ibuprofeno oral para el tratamiento de un PDA con diagnóstico ecocardiográfico en lactantes prematuros (≤ 34 semanas de edad postmenstrual (PMA)).</p> <p>Resultados principales: Se incluyeron dos estudios no enmascarados de tratamiento de PDA que reclutaron a 250 bebés. La secuencia de asignación al azar y la asignación a los grupos de tratamiento se ocultaron en ambos estudios. En un estudio, el cardiólogo que evaluó el cierre de la PDA fue cegado a la asignación grupal del bebé. En el otro estudio no se indicó si ese era el caso o no. La calidad de los ensayos, utilizando GRADE, fue baja para el resultado primario de cierre de PDA y moderada para todos los demás resultados importantes. No hubo diferencias significativas entre el tratamiento con paracetamol oral y el ibuprofeno oral para el fracaso del cierre ductal después del primer ciclo de administración del fármaco (riesgo relativo típico (RR) 0,90; intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,67 a 1,22; diferencia de riesgo típica (DR) -0.04, IC del 95%: -0.16 a 0.08; I² = 0% para RR y 23% para RD).</p> <p>No hubo diferencias significativas entre los grupos de paracetamol e ibuprofeno en los resultados secundarios, excepto por la "duración de la necesidad de oxígeno suplementario" (diferencia media -12 días, IC del 95%: 23 días a -2 días; 1 estudio, n = 90) y para hiperbilirrubinemia</p>



FORMATO DE PRESENTACION DE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE USOS NO INCLUIDOS EN REGISTROS SANITARIOS

		(RR 0,57; IC del 95%: 0,34 a 0,97; RD -0,15; IC del 95%: -0,29 a -0,01; número necesario para tratar el beneficio (NNTB) 7; IC del 95%: 3 a 100 a favor del paracetamol; 1 estudio, n = 160).
Efficacy of Paracetamol in Closure of Ductus Arteriosus in Infants under 32 Weeks of Gestation	180 A 184	<p>Objetivo El objetivo de este estudio fue presentar nuestra experiencia con paracetamol para cerrar la APD en neonatos prematuros que presentaban una contraindicación al ibuprofeno o el ibuprofeno había fracasado y ningún candidato para la ligadura quirúrgica debido a la gran inestabilidad.</p> <p>Materiales y métodos: Realizamos un estudio retrospectivo de series de casos en una unidad de cuidados intensivos neonatales de un hospital terciario. Se incluyeron 9 recién nacidos prematuros ≤ 32 semanas de edad gestacional con PDA hemodinámicamente significativa. Recibieron 15 mg / kg / 6 h de paracetamol para el cierre del conducto. Se recogieron datos demográficos y niveles de transaminasas antes y después del tratamiento.</p> <p>Resultados: 30 bebés prematuros fueron diagnosticados con PDA. 11/30 recibió ibuprofeno con cierre en 81.1%. 9 recibieron paracetamol principalmente debido a trastornos hemorrágicos o trombocitopenia. El cierre exitoso de paracetamol se logró en siete de nueve bebés (77.7%). Hubo un aumento significativo en los niveles de transaminasas en dos pacientes. No requerían tratamiento para la normalización.</p> <p>Conclusión: El paracetamol es una opción efectiva en el cierre de PDA. Debe ser una opción terapéutica de primera línea cuando existen contraindicaciones para el tratamiento con ibuprofeno. Las transaminasas deben revisarse durante el tratamiento.</p>

5.3. ESTUDIOS POSCOMERCIALIZACIÓN

Teniendo en cuenta la información consignada en el numeral 3.3. Historial de autorización, es necesario que se llegue a la información acerca del comportamiento pos comercialización del uso propuesto en los países donde se ha autorizado y/o comercializado el uso propuesto. Esta información puede ser presentada como:

- Estudios fase IV y/o
- Resúmenes con análisis de los informes periódicos de seguridad (PBRER, PSUR, otros)

Parámetro a estudiar	Título	Resumen del estudio	Folio
NA	-	-	-
NA	-	-	-

FORMATO DE PRESENTACION DE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE USOS NO INCLUIDOS EN REGISTROS SANITARIOS

NA	-	-	-
NA	-	-	-
NA	-	-	-
NA	-	-	-

5.4 NIVEL DE EVIDENCIA

Marque con una X teniendo en cuenta la clasificación de la tabla abajo

1 ++	1 +	1 -	2 ++	2 +	2 -	3	4
	X						

Niveles de evidencia (SIGN)

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1++	Meta-análisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos.
1+	Meta-análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos.
1-	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles, o Estudios de cohortes o de casos y controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de confusión, sesgos o azar y una significativa probabilidad de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos (observaciones clínicas y series de casos).
4	Opiniones de expertos.

Fuente: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

6. BALANCE BENEFICIO RIESGO

Folio: 7 A 11 y 185 A 189

El beneficio del uso del paracetamol vía oral en pacientes con conducto arterioso permeable CIE10-Q250, está asociado con los siguientes factores:

Evolución satisfactoria del tratamiento: En los estudios realizados se demostró que el tratamiento farmacológico con paracetamol vía oral, puede tratar el CAP más rápidamente que otras terapias alternativas, no obstante, se estima un cierre total en un promedio de 3.22 ± 0.14 días frente a 3.71 ± 0.16 días (Dang, D. et al. 2013) y de una u otra forma ser un tratamiento adecuado para casos en los que se necesita una rápida respuesta.

Cierre de conducto: Estudios demuestran que estadísticamente el acetaminofén presenta un alto porcentaje de cierre del conducto arterioso permeable CIE 10 Q250, se evidencia que sobre un total de 80 pacientes se obtuvo



FORMATO DE PRESENTACION DE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE USOS NO INCLUIDOS EN REGISTROS SANITARIOS

como resultado un cierre exitoso en 65 pacientes equivalente al 81,2% (Dang, D. et al. 2013), como también se documentó sobre un total de 6 neonatos una respuesta exitosa del 100% (Jasani B. et al. 2013).

Cirugías evitadas: De acuerdo a los estudios que describen el uso de acetaminofén vía oral para el tratamiento de conducto arterioso permeable CIE10-Q250, se tiene documentado el uso del mismo en 10 pacientes diagnosticados con la patología en mención, evitando el cierre quirúrgico con una tasa del 70% del total (R. Peña. Et al. 2014)

Finalmente el riesgo del tratamiento con paracetamol vía oral está asociado con la probabilidad de que se presente eventos adversos de acuerdo a su uso; un estudio del uso de acetaminofén para el tratamiento de conducto arterioso permeable CIE10-Q250, revelo la probabilidad de aparición de eventos adversos tras su uso en 80 pacientes con una edad gestacional \leq 34 semanas, dentro de los cuales se documentaron Enterocolitis Necrotizante (NEC), con una probabilidad del 3,75%, Hemorragia Intraventricular (IVH) grado 1-2, con una probabilidad de 7.5%, Hemorragia Intraventricular (IVH) grado 3-4, con una probabilidad de 3,75%, Hiperbilirrubinemia, con una probabilidad del 20 %, y Sangrado Gastrointestinal, con una probabilidad de 2,5% (Dang, D. Et al. 2013).

7. PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO

Plan de Farmacovigilancia (Actividades de Farmacovigilancia proporcionales al riesgo del uso propuesto)

Riesgo identificado o información faltante	Actividades de rutina y/o adicionales	Objetivo de la actividad de FV de rutina y/o adicional
Prescripción del medicamento incorrecto	Realizar una guía de dosificación en neonatología, que oriente al médico tratante acerca de la dosis necesaria para la patología a tratar y los parámetros que intervienen en este proceso tales como: peso, antecedentes, ajustes de dosificación por condiciones del paciente	Minimizar los errores de prescripción por parte del personal médico.
Prescripción de la dosis incorrecta del medicamento		
Prescripción de la vía incorrecta del medicamento		
Prescripción de la frecuencia incorrecta del medicamento		
Entrega errada por parte del área de farmacia	Realizar la dispensación en confrontación con el área de enfermería, verificando lo prescrito por el médico tratante en cuanto a forma farmacéutica, presentación, cantidades totales, adicionalmente se debe realizar capacitaciones al personal sobre los nuevos manejos de los medicamentos que se estén utilizando en la institución.	Minimizar los errores de dispensación que se puedan presentar por parte del personal de farmacia.
Entrega inoportuna por parte del área de farmacia		
El medicamento se administra a un paciente incorrecto	Aplicar una guía de práctica clínica de manejo de medicamentos en neonatos, y protocolos de manejo de pacientes en neonatología	Minimizar los errores de administración del medicamento que se puedan producir por parte de personal de enfermería
Se administra el medicamento incorrecto		
El medicamento se		



FORMATO DE PRESENTACION DE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE USOS NO INCLUIDOS EN REGISTROS SANITARIOS

administra por una vía incorrecta		
El medicamento se administra en dosis incorrecta		
El medicamento se administra con una frecuencia incorrecta		
No se realice los monitoreos de frecuencia respiratoria	Mantener monitoreo permanente de nitrógeno ureico, creatinina y transaminasas hepáticas	Evidenciar cualquier cambio que se presente en el estado de salud del paciente para actuar de forma oportuna ante la situación presentada
No se realice los monitoreos de frecuencia cardiaca		
No se realice los monitoreos a nivel sistémico		

Medidas de minimización de riesgos (MMR)

Riesgo identificado o potencial	Actividades de MR de rutina.	Actividades de MR adicionales.	Objetivo de la actividad de MR	Acciones a tomar para analizar la eficacia de las MMR
Prescripción del medicamento incorrecto	NA	Realizar una guía de dosificación en neonatología	Minimizar los errores de prescripción por parte del personal médico.	Verificar la creación de la guía y periódicamente revisar su aplicación así como las prescripciones realizadas para los pacientes con la patología.
Prescripción de la dosis incorrecta del medicamento				
Prescripción de la vía incorrecta del medicamento				
Prescripción de la frecuencia incorrecta del medicamento				
Entrega errada por parte del área de farmacia	Realizar la dispensación en confrontación con el área de enfermería	capacitaciones al personal sobre los nuevos manejos de los medicamentos que se estén utilizando en la institución	Minimizar los errores de dispensación que se puedan presentar por parte del personal de farmacia.	Verificar periódicamente la presencia de PRM asociados a la dispensación
Entrega inoportuna por parte del área de farmacia				
El medicamento se administra a un paciente	Aplicar una guía de práctica clínica de	NA	Minimizar los errores de administración del medicamento que se	Revisar periódicamente a aplicación de la guía y



ASEGURAMIENTO SANITARIO

REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS

FORMATO DE PRESENTACION DE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE USOS NO INCLUIDOS EN REGISTROS SANITARIOS

incorrecto	manejo de medicamentos en neonatos, y protocolos de manejo de pacientes en neonatología		puedan producir por parte de personal de enfermería	protocolos establecidos
Se administra el medicamento incorrecto				
El medicamento se administra por una vía incorrecta				
El medicamento se administra en dosis incorrecta				
El medicamento se administra con una frecuencia incorrecta	Mantener monitoreo permanente de nitrógeno ureico, creatinina sérica, gases arteriales y transaminasas hepáticas	NA	Evidenciar cualquier cambio que se presente en el estado de salud del paciente para actuar de forma oportuna ante la situación presentada	Revisar periódicamente las historias clínicas y/o notas de enfermería para evidenciar si se está realizando el tratamiento adecuado al paciente
No se realice los monitoreos de frecuencia respiratoria				
No se realice los monitoreos de frecuencia cardiaca				
No se realice los monitoreos a nivel sistémico				

LOS SIGUIENTES CAMPOS SON DE USO EXCLUSIVO INVIMA

OBSERVACIONES:

CONCEPTO:



ASEGURAMIENTO SANITARIO

REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES
ASOCIADOS

**FORMATO DE PRESENTACION DE LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE USOS
NO INCLUIDOS EN REGISTROS SANITARIOS**

--

Aprobar

Negar

Requerir

Acta: _____ Año: _____ Numeral: _____