



La salud
es de todos

Minsalud

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS

ACTA No. 06

SESIÓN ORDINARIA

22 y 25 DE FEBRERO DE 2019

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

- 3.1.3 Producto Nuevo
 - 3.1.4 Evaluación farmacológica de nueva asociación
 - 3.1.5 Evaluación farmacológica de nueva forma farmacéutica
 - 3.1.6 Evaluación farmacológica de nueva concentración
 - 3.1.9 Modificación de dosificación y posología
 - 3.1.10 Modificación de vía de administración
 - 3.1.11 Modificación de condición de venta
 - 3.1.12 Inclusión / Exclusión de medicamentos vitales
 - 3.1.13 Unificaciones
 - 3.1.14 Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
 - 3.4 ACLARACIONES

3. TEMAS A TRATAR

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Jose Gilberto Orozco Díaz
Francisco Javier Sierra Esteban

Secretaria de la Sala Especializada de Medicamentos

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 01 de 2019 SEM
Acta No. 02 de 2018 SEM
Acta No. 03 de 2019 SEM
Acta No. 04 de 2019 SEM
Acta No. 05 de 2019 SEM

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.3 PRODUCTO NUEVO

3.1.3.1. DUTAZ

Expediente : 20132267
Radicado : 2017118853 / 20181050014
Fecha : 15/03/2018
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición: Cada cápsula blanda contiene 0.5mg de Dutasteride

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018001591 emitido mediante Acta No. 04 de 2017, numeral 3.1.3.1, en el sentido de modificar las indicaciones con el fin de

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza el trámite de la referencia por cuanto se encuentra a la espera de la respuesta al concepto del Acta No. 14 de 2018 SEM, numeral 3.3.1., teniendo en cuenta que para este grupo terapéutico se está realizando un análisis del balance riesgo beneficio en la indicación alopecia androgénica como se menciona en el Acta.

3.1.4. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA ASOCIACIÓN

3.1.4.1 NAPROXENO 250 mg + OXICODONA 10 mg TABLETAS NAPROXENO 250 mg + OXICODONA 5 mg TABLETAS

Expediente : 20155093
Radicado : 20181247388
Fecha : 03/12/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 250mg de Naproxeno + 10mg de Oxicodona

Cada tableta contiene 250mg de Naproxeno + 5mg de Oxicodona

Forma farmacéutica:

Tabletas

Indicaciones:

Indicado para el manejo del dolor agudo o crónico de cualquier etiología, de intensidad moderado a severo.

Contraindicaciones:

Oxicodona

Hipersensibilidad a oxicodona, depresión respiratoria grave con hipoxia, niveles elevados de dióxido de carbono en sangre (hipercarbia), traumatismo craneal, íleo paralítico, abdomen agudo, retraso en el vaciado gástrico, EPOC, asma bronquial grave, cor pulmonale, sensibilidad conocida a la morfina u otros opioides

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Naproxeno

Hipersensibilidad al Naproxeno

- Hipersensibilidad a la Aspirina y/u otros AINEs
- Depresión respiratoria, asma bronquial, broncoespasmo, hipercapnia aguda o severa y otras afecciones respiratorias de tipo obstructivo o restrictivo.

Rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.

- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica.
- Administrar con especial precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal (depuración de creatinina <30 mL/min)
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).
- Embarazo, sobre todo durante el tercer trimestre
- Lactancia materna.

Precauciones y advertencias:

Oxicodona

En pacientes menores de 18 años no está recomendada.

No está recomendada en ancianos con un grave deterioro de la función pulmonar, deterioro de la función hepática o renal, mixedema, hipotiroidismo, enf. de Addison, psicosis tóxica, insuficiencia. adrenocortical, hipertrofia de próstata, traumatismo craneoencefálico (por el riesgo de aumento de la presión intracraneal), trastornos convulsivos, delirium tremens, trastornos de la consciencia, hipotensión, hipovolemia, en dependientes a opioides, con enfermedad . del tracto biliar, cólico ureteral o biliar, pancreatitis, trastornos inflamatorios y obstructivos del intestino, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, reserva respiratoria reducida, alcoholismo, concomitante con IMAO.

Si se sospecha o se produce durante el tratamiento de íleo paralítico es necesario suspender.

Riesgo de tolerancia, dependencia, si ya no se requiere tratamiento con oxicodona hay que disminuir la dosis gradualmente para evitar síntomas de abstinencia. Riesgo de hiperalgesia.

En Insuficiencia hepática reducir dosis inicial en un 50% y se deberá evaluar cada paciente para controlar de manera adecuada el dolor según su situación clínica.

En Insuficiencia renal reducir dosis inicial en un 50% y se deberá evaluar cada paciente para controlar de manera adecuada el dolor según su situación clínica.

Embarazo

Oxicodona

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No recomendado en embarazo por producir problemas en la contractibilidad uterina y riesgo de depresión respiratoria neonatal.

Lactancia

Oxicodona

La oxicodona se excreta en la leche materna y puede causar depresión respiratoria en el recién nacido. No deberá, por lo tanto utilizarse en madres en período de lactancia, o de lo contrario deberá interrumpirse la lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir

Oxicodona

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. conducir un coche o utilizar máquinas) ,especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis o un cambio de formulación, y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman oxicodona, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

Naproxeno

En cuanto al uso de Naproxeno sódico, un AINE no selectivo, es importante tener en cuenta las siguientes situaciones al momento de prescribir el medicamento y analizar los eventos adversos asociados:

- Sistema Cardiovascular: Puede ser posible que induzca hipertensión de novo o empeoramiento de ésta, lo que condiciona el riesgo de eventos cardiovasculares. Se debe utilizar con precaución en estos pacientes, monitorizando periódicamente la tensión arterial.
- Falla cardíaca congestiva y edema: En pacientes consumiendo AINE se ha observado retención de líquidos y edema, por lo cual se debe tener cuidado al prescribirlo en pacientes con falla cardíaca congestiva, hipertensión o edema por retención de líquidos. Se debe tener en cuenta el contenido de sodio de este medicamento en pacientes con restricción estricta de este compuesto.
- Gastrointestinal: Existe un mayor riesgo de ulceración, sangrado y perforación del sistema. Estos eventos ocurren en el 1% de los pacientes consumiendo AINE durante 3-6 meses y en un 2-4% en pacientes consumiéndolos durante 1 año. La prescripción debe ser muy cuidadosa en individuos con antecedentes de úlceras y sangrado GI. El riesgo de sangrado aumenta en pacientes que consumen corticoesteroides orales concomitantes, anticoagulantes, con el tabaquismo, el

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



consumo de alcohol, la edad avanzada y el uso durante un periodo de tiempo prolongado.

- Renal: El uso crónico de AINE condiciona lesiones a este órgano como la necrosis papilar renal.
- Anafilaxia: Puede ocurrir, sobre todo si ya se ha visto con Aspirina u otros AINE.
- Reacciones dermatológicas: Puede causar dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.
- Embarazo: Evitar ya que puede causar cierre prematuro del ductus arteriovenoso durante el tercer trimestre de gestación.
- Modelos animales han demostrado hallazgos adversos a nivel ocular, por lo cual se deberán realizar estudios complementarios en caso de ocurrir algún tipo de trastorno a nivel de este sistema.
- Hepático: Hasta un 15% de los pacientes consumiendo este medicamento pueden presentar aumento de las enzimas hepáticas y suelen deberse a un proceso de hipersensibilidad más que de toxicidad. Aproximadamente el 1% de estos pacientes ha presentado elevación tres veces superior a los niveles normales de ALT y AST.
- Se debe tener especial precaución en pacientes con enfermedad hepática alcohólica crónica donde haya una disminución de proteínas plasmáticas, especialmente Albúmina, ya que habrá un aumento de la fracción libre de Naproxeno.
- Hematológico: A veces se puede presentar anemia y esta suele ser secundaria a retención de líquidos, sangrado GI oculto, o algún efecto sobre la eritropoyesis. Los pacientes con una Hemoglobina menor a 10 g/ml que vayan a recibir terapia a largo plazo deberán ser monitorizados constantemente.
- Uso geriátrico: Aumenta la fracción libre de Naproxeno por lo cual puede ser necesario un ajuste de la dosis. Los eventos adversos GI suelen ser más graves por lo cual deben ser de especial cuidado. Al tener un mayor riesgo de disminución de la función renal lo adecuado es tener especial cuidado con estos pacientes.

Teniendo en cuenta los puntos anteriores, se debe tener especial precaución con la hipersensibilidad a cualquiera de los componentes, por un lado, y por otro tener presente la posible lesión hepática que pueda inducir cualquiera de los principios activos, recordando la necesidad de realizar constante monitoreo de las enzimas hepáticas

Reacciones adversas:
Oxicodona

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Disminución del apetito; sueños anormales, pensamientos anómalos, ansiedad, estado de confusión, depresión, insomnio, nerviosismo; somnolencia, mareos, dolor de cabeza, temblor, letargia; disnea, broncoespasmo; estreñimiento, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, sequedad de boca, dispepsia; prurito, erupción, hiperhidrosis; trastornos urinarios; astenia, fiebre, fatiga.

Naproxeno

En cuanto a los eventos adversos asociados al consumo de Naproxeno sódico, es importante en primera instancia tener en cuenta que la incidencia de estos está directamente ligada al tiempo de exposición.

Los principales problemas asociados a la ingesta de este principio activo están relacionados con el TGI.

Los siguientes son los eventos más prevalentes según el sistema:

- GI: dolor abdominal, pirosis, náuseas, constipación, diarrea, dispepsia, estomatitis, sangrado, perforación, formación de úlceras.
- SNC: cefalea, mareo, vértigo, somnolencia.
- Dermatológico: prurito, erupciones cutáneas, equimosis, rash.
- Sentidos: tinnitus.
- Cardiovascular: edema.
- Paraclínicos: función renal alterada, anemia, elevación de las enzimas hepáticas, aumento del tiempo de coagulación.

En pacientes pediátricos se ha reportado mayor incidencia de rash y prolongación de los tiempos de coagulación, con similar incidencia de eventos GI y del SNC y menor prevalencia de los otros eventos adversos versus los adultos.

Interacciones:

Oxicodona

Potenciación efecto depresor del SNC con: fenotiazinas, antidepresivos, anestésicos, hipnóticos, sedantes, relajantes musculares, otros opioides, neurolépticos, antihipertensivos e ISRS. Alcohol

Aumento de los efectos adversos anticolinérgicos con: sustancias con actividad colinérgica (por ej. antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, antipsicóticos, relajantes musculares, antiparkinsonianos).

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Crisis hipertensiva o hipotensora con: IMAO.

Concentraciones plasmáticas aumentadas por: inhibidores del CYP3A4, tales como antibióticos macrólidos (ej. claritromicina, eritromicina, telitromicina), agentes antifúngicos azoles (ej. ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol), inhibidores de la proteasa (ej. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir y saquinavir), cimetidina y zumo de pomelo

Concentraciones plasmáticas disminuidas por: inductores de CYP3A4, tales como rifampicina, carbamazepina, fenitoína y la hierba de San Juan.

Naproxeno

Las siguientes son las interacciones medicamentosas reportadas con el uso de Naproxeno sódico:

- IECA: Disminuye el efecto antihipertensivo de estos medicamentos.
- Antiácidos y sucralfato: retardan la absorción de Naproxeno.
- Aspirina: menor unión del Naproxeno a proteínas, por ende mayor riesgo de eventos adversos.
- Colestiramina: retrasa la absorción del Naproxeno.
- Diuréticos: disminuye el efecto natriurético de la furosemida y las tiazidas en algunos pacientes. Se debe a inhibición de la síntesis de prostaglandinas.
- Litio: aumento de los niveles plasmáticos de litio y disminución en su eliminación (15% y 20% respectivamente).
- Metrotexato: puede aumentar la toxicidad del metrotexato.
- Warfarina: Sinergismo para sangrado del TGI
- ISRS: el uso concomitante condiciona mayor riesgo de sangrado GI
- Al tener alta afinidad por la Albúmina, se debe administrar con precaución en pacientes que consuman otros medicamentos con este tipo de afinidad: anticoagulantes cumarínicos, hidantoínas, sulfonamidas o sulfonilureas, aspirina y otros AINE.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Hombres y Mujeres mayores de 18 años.

1 tableta cada 12 horas

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe presentar estudios clínicos con la asociación que permitan establecer el real balance riesgo beneficio del producto en la indicación propuesta.

3.1.4.2 17 BETA ESTRADIOL 1MG + DIENOGEST 2 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20155509

Radicado : 20181253812

Fecha : 11/12/2018

Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

Cada tableta contiene 1mg de 17 Beta Estradiol + 2mg de Dienogest

Forma farmacéutica:

Tableta Recubierta

Indicaciones:

Anticonceptivo oral hormonal combinado, con propiedades antiandrogénicas, útil en el tratamiento de los síntomas de androgenización como acné, hirsutismo y seborrea.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes
- Embarazo
- Lactancia
- Antecedentes de episodios tromboembólicos arteriales o venosos o de un accidente cerebrovascular
- Enfermedades cardíacas
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Diabetes mellitus con compromiso vascular
- Presencia o antecedentes de pancreatitis si se asocia con hipertrigliceridemia importante
- Enfermedad hepática severa
- Insuficiencia renal severa o aguda
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- Hemorragia vaginal sin diagnosticar
- Neoplasias conocidas o sospechadas dependientes de esteroides sexuales

Precauciones y advertencias:

- Antes de iniciar el tratamiento debe realizar un reconocimiento médico general y una minuciosa exploración ginecológica.
- Llevar a cabo una anamnesis familiar y se descartar los trastornos del sistema de coagulación cuando se presentan en los familiares, durante la juventud o enfermedades tromboembólicas.
- Las mujeres que padecen de hipertensión, diabetes, infecciones, otosclerosis, esclerosis múltiple, epilepsia, porfiria, tetania o corea menor, así como las mujeres con antecedentes de flebitis o tendencia a diabetes deben estar bajo vigilancia médica.
- Se debe descartar una enfermedad hepática importante antes de iniciar tratamiento anticonceptivo.
- Existen estudios que han sugerido un ligero aumento en enfermedades de vesícula biliar.
- Mujeres con antecedente de colestasis o ictericia en el embarazo, tienen un riesgo mayor de colestasis asociada al consumo de una combinación hormonal.
- Las pacientes con diabetes y prediabetes deben ser monitoreadas de cerca, pues los ACO podrían alterar la tolerancia a la glucosa.
- Se recomienda que la paciente en tratamiento con anticonceptivos hormonales orales combinados no curse con una dislipidemia no controlada.
- Si una mujer desarrolla cefalea recurrente, persistente o severa, evaluar la causa y discontinuar los anticonceptivos.
- Ocasionalmente, se puede producir cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma durante el embarazo. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras estén tomando el medicamento.
- Pueden producirse folículos ováricos persistentes (muchas veces llamados quistes ováricos funcionales). La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden acompañarse de dolor pélvico.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Por lo general, el dienogest no parece afectar la presión arterial de las mujeres normotensas. Sin embargo, si durante el uso del medicamento, se produce una hipertensión clínicamente significativa y sostenida, es aconsejable retirar este medicamento y tratar la hipertensión.
- La evidencia científica disponible no ha demostrado que el consumo de combinaciones de valerato de estradiol y dienogest alteren la resistencia periférica a la insulina. Sin embargo, se recomienda que las pacientes diabéticas que se hallen en tratamiento con la combinación, tengan un seguimiento estricto por parte de su médico tratante.

Reacciones adversas:

- Frecuentes: Cefalea, dolor abdominal, náuseas, acné, amenorrea, molestia en las mamas, dismenorrea, sangrado intermenstrual (metrorragia).
- Otras: variaciones en el peso, modificaciones de la libido, estados depresivo.
- En mujeres predispuestas, tratamientos prolongados a veces pueden causar cloasma, que se hace más marcado al tomar baños de sol; por ello se recomienda evitar la exposición prolongada a los rayos solares.

Interacciones:

El consumo concomitante de fenitoína, fenobarbital, primidona, carbamazepina y la hierba de San Juan induce las enzimas hepáticas, por lo cual puede aumentar la depuración de las hormonas que componen este contraceptivo.

El uso concomitante de rifampicina, ketoconazol y/o eritromicina afecta el comportamiento farmacocinético de los principios activos aquí propuestos.

Los inhibidores de la proteasa del VIH con potencial inductor de las enzimas hepáticas como ritonavir, nelfinavir o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos como nevirapina o efavirenz, pueden alterar el metabolismo hepático y por ende el comportamiento farmacológico de la combinación 17 beta estradiol + Dienogest.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

La pauta de administración de 17 Beta Estradiol 1 mg + Dienogest 2 mg vía oral es una tableta al día, preferiblemente a la misma hora, en el orden que se indique en el envase. Se tomará 1 tableta el primer día del ciclo y así durante 28 días consecutivos; cada envase posterior se debe iniciar inmediatamente se acabe el ciclo previo.

Se debe ingerir la tableta entera, no se debe masticar.

La eficacia del anticonceptivo puede disminuir en caso de olvido de tabletas, o de vómitos y/o diarrea (si se producen en las 3-4 horas siguientes a la toma de la tableta). En caso de olvido de una dosis, se deberá tomar dentro de las próximas 24 horas respecto a la hora en la que se debió haber consumido, lo más pronto posible.

La combinación de 17 Beta Estradiol 1 mg + Dienogest 2 mg, tratamiento oral, debe conservarse en un contenedor perfectamente cerrado, en un lugar seco y a temperatura ambiente hasta 25-30° C.

Mantener fuera del alcance de los niños; si es ingerido, contacte inmediatamente con su médico.

Grupo etario: Mujeres en edad fértil

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Historial comercial:

Se revisan agencias de Argentina, España, Francia, Estados Unidos, Colombia y no se encuentra comercialización de esta combinación.

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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181253812

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica los conceptos del Acta No. 37 de 2018 SEM, numerales 3.1.4.3 y 3.1.4.4., en el sentido de requerir estudios con la asociación y concentraciones propuestas para la indicación solicitada.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.4.3 17 BETA ESTRADIOL 1 MG + PROGESTERONA 100 MG

Expediente : 20155511
Radicado : 20181253893
Fecha : 11/12/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 1mg de 17-Beta Estradiol + 100mg de Progesterona

Forma farmacéutica:

Tableta Recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de los síntomas presentes en la menopausia en mujeres no hysterectomizadas

Prevención de la hiperplasia endometrial en mujeres con útero intacto

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.
- Hemorragia uterina anormal no diagnosticada.
- Diagnóstico o sospecha de cáncer de seno o neoplasia dependiente de estrógenos.
- Enfermedad tromboembólica venosa o embolia pulmonar activas o antecedente de estas condiciones.
- Enfermedad tromboembólica arterial (Evento cerebrovascular, ECV) o Infarto del Miocardio (IM) activa o reciente (menor o igual a un año previo).
- Enfermedad o disfunción hepática.
- Pacientes con sospecha o en estado de embarazo.

Precauciones y advertencias:

- El consumo de estrógenos, en este caso el estradiol, aumenta el riesgo de presentar cáncer de endometrio, por lo cual es pertinente hacer seguimiento cercano de las pacientes que consuman medicamentos que contengan este compuesto y que no hayan sido sometidas a hysterectomía. Se deberá tomar biopsia del tejido, principalmente en mujeres con sangrado vaginal anormal. Se recomienda como método preventivo, la administración conjunta de un

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



progestágeno que ayudará a disminuir el riesgo de presentar cáncer de endometrio, no obstante, el uso de progestinas puede condicionar un mayor riesgo de presentar cáncer de seno.

- El uso de estrógenos en la endometriosis conlleva a exacerbación de esta, por lo cual es recomendable que se haga junto a un progestágeno.
- El estudio realizado por la whi (women's health initiative) demostró que la combinación de estrógenos y progesterona condicionaba mayor riesgo de presentar cáncer de seno versus el uso de solo estrógenos. La presentación de esta patología, a su vez, depende del tiempo de exposición de la paciente al medicamento, es decir, a mayor tiempo de consumo, mayor será el riesgo de desarrollar esta neoplasia.
- El sub-estudio de whi demostró que la combinación aumenta el riesgo de cáncer de ovario, con riesgo relativo (rr) de 1.58 (0.77-3.24), con intervalo de confianza (ic) del 95%, no obstante, este dato no fue estadísticamente significativo, por lo cual se requieren más estudios para corroborar estos resultados.
- El mismo estudio de la whi, demostró que la combinación aumenta el riesgo cardiovascular (im, ecv), la incidencia de cáncer de seno invasivo, de embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, por lo que se deberá tener especial precaución en pacientes con factores de riesgo o alguna afección relacionada con las mencionadas.
- Con respecto a las enfermedades cardiovasculares, se deberá tener en consideración si una paciente cursa con enfermedades que afecten el sistema vascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, hipercolesterolemia, obesidad) y aquellas que afecten el sistema venoso (enfermedades tromboembólicas como trombosis venosa profunda/tvp, obesidad, les).
- Se ha visto que mujeres posmenopáusicas en tratamiento con la combinación podrían desarrollar demencias con mayor facilidad.
- Con respecto a la vesícula biliar, existe un riesgo 2-4 veces superior de presentar enfermedad requirente de cirugía en mujeres posmenopáusicas recibiendo estrógenos.
- En pacientes con cáncer de seno y metástasis ósea puede inducir hipercalcemia severa. Si esto ocurre, suspender y tomar medidas para disminuir los niveles.
- Trombosis de vasculatura retiniana se ha reportado en pacientes recibiendo estrógenos, por lo cual cualquier trastorno deberá ser estudiado y en presencia de hallazgos deberá suspenderse el medicamento temporal o permanentemente según la gravedad del hallazgo.
- En pacientes con hipertrigliceridemia conocida se ha visto asociado a un mayor riesgo de aumento de los triglicéridos que podría complicarse en pancreatitis.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Se deberá tener especial precaución en pacientes con insuficiencia hepática, pues el metabolismo del medicamento se verá alterado, afectando la eficacia clínica.
- Con el consumo de este medicamento, habrá un aumento de la globulina fijadora de tiroxina (tgb), condición que en pacientes con función normal se compensa fácilmente aumentando la producción de hormonas, pero en aquellos dependientes de terapia de reemplazo hormonal, es necesaria la modificación de la dosis y monitorización cercana.
- Existe la posibilidad de cierto grado de retención de líquidos, así que enfermedades asociadas a esta patología, como falla cardíaca o renal, requieren de especial atención cuando se les formule estrógenos.
- Existe el riesgo de exacerbación de ciertas condiciones: asma, diabetes mellitus, epilepsia, migraña, les, hemangiomas hepáticos.
- Es importante tener en cuenta que puede alterar ciertos parámetros al momento de realizar laboratorios: tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y de agregación plaquetaria acelerados; aumento en el número de factores de la coagulación ii, vii, viii, ix, x, xii, complejos vii-x, ii-vii, y trombo globulina beta; disminución en la actividad de la antitrombina iii; mayores niveles de fibrinógeno y plasminógeno. Aumento de la tbg. Otras proteínas fijadoras también pueden estar elevadas como cbg (globulina fijadora de corticoesteroides), shbg (globulina fijadora de hormonas sexuales).
- Puede haber aumento de los niveles plasmáticos de hdl y triglicéridos, con disminución de los niveles de ldl.
- Se ha reportado alteración de la tolerancia a la glucosa.
- Puede inducir test de metirapona reducido.
- En pacientes con insuficiencia renal no es recomendable su administración y en caso de que sea imperativo su uso, se deberá realizar monitoreo cercano y estricto.
- Se debe suspender su uso 4-6 semanas previas en pacientes que vayan a ser sometidas a cirugías que aumenten el riesgo de trombo embolismo o durante periodos prolongados de inmovilización.
- El uso concomitante de estrógenos y progestinas ha demostrado aumento de mamografías anormales que requieren evaluación complementaria.
- Si hay pérdida súbita parcial o completa de la visión, o proptosis súbita, diplopía o migraña, suspender el medicamento.
- Antes de iniciar el manejo con estos principios activos, es recomendable realizar examen físico que se enfoque en el seno y órganos pélvicos, como también prueba de papanicolaou.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Pacientes con depresión clínica deben ser cuidadosamente monitoreados y en caso de empeoramiento clínico, se deberá suspender el uso de progesterona.
- existe el riesgo de presentar mareo transitorio, en tal caso deberán tener especial precaución mientras la conducción de vehículos o la operación de maquinaria.

Reacciones adversas:

Sistema genitourinario:

- Cambios en los patrones de sangrado vaginal o presencia de hemorragia uterina anormal, manchados, dismenorrea.
- Aumento del tamaño de leiomioma uterino.
- Vaginitis (incluye candidiasis).
- Leucorrea.
- Cáncer de ovario, hiperplasia endometrial, cáncer endometrial.
- IVU.
- Resequedad vaginal.

Tejido mamario:

- Sensibilidad en los senos
- Aumento del tamaño
- Mastalgia
- Secreción en los pezones
- Galactorrea
- Cambios fibroquísticos
- Cáncer de seno

Cardiovascular:

- Trombosis venosa profunda y superficial
- Embolia pulmonar
- Tromboflebitis
- Infarto del miocardio
- ECV (evento cerebrovascular)
- Aumento de la presión arterial
- Angina pectoris
- Eretismo cardíaco

Gastrointestinal:

- Náuseas

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Vómito
- Dolor abdominal
- Distensión abdominal
- Ictericia colestásica
- Mayor incidencia de enfermedades de la vesícula biliar
- Pancreatitis
- Aumento de los hemangiomas hepáticos
- Constipación y dispepsia
- Rectorragia

Piel:

- Cloasma o melasma
- Eritema multiforme
- Eritema nodoso
- Erupción hemorrágica
- Pérdida de cabello
- Hirsutismo
- Prurito
- Rash
- Acné

Ojos:

- Trombosis de la vasculatura retiniana
- Pronunciamiento de la curvatura corneal
- Intolerancia a los lentes de contacto
- Trastornos visuales

Sistema Nervioso Central:

- Cefalea
- Migraña
- Mareo
- Somnolencia
- Depresión mental
- Corea
- Irritabilidad
- Cambios en el estado de ánimo
- Exacerbación de la epilepsia
- Demencia
- Trastornos del habla

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Dificultad para la concentración
- Hipertonía

Misceláneas:

- Cambios en el peso
- Menor tolerancia a los carbohidratos
- Empeoramiento de la porfiria
- Edema
- Artralgias
- Calambres en los miembros inferiores
- Cambios en la libido
- Urticaria
- Angioedema
- Reacción anafiláctica o anafilactoide
- Hipocalcemia
- Exacerbación de asma
- Aumento de los triglicéridos
- Trastornos respiratorios
- Fiebre
- Linfadenopatía

Interacciones:

Los medicamentos metabolizados por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), pueden afectar los niveles plasmáticos del estradiol y la progesterona:

Inductores: al aumentar el metabolismo de los principios activos, disminuyen sus concentraciones plasmáticas, es decir condicionan un menor efecto terapéutico. Incluso pueden provocar cambios en el perfil de la hemorragia uterina. Dentro de ellos se destacan:

- Preparaciones como Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)
- Fenobarbital
- Carbamazepina
- Rifampicina

Inhibidores: al disminuir el metabolismo de los principios activos, prevalecen altas concentraciones plasmáticas por más tiempo, por ende, hay mayor riesgo de presentar reacciones adversas. Se destacan:

- Eritromicina

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- Claritromicina
- Ketoconazol
- Itraconazol
- Ritonavir
- Jugo de toronja/pomelo

Vía de administración:
Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de 17-beta-estradiol 1 mg + Progesterona 100 mg vía oral es una tableta al día, preferiblemente antes de dormir. Se debe ingerir la tableta entera, no se debe masticar.

En caso de olvido de una dosis, se deberá tomar lo más pronto posible.

La combinación de 17-beta estradiol 1 mg y Progesterona 100 mg, tratamiento oral, debe conservarse en un contenedor perfectamente cerrado, en un lugar seco y a temperatura ambiente hasta 25-30° C.

Mantener fuera del alcance de los niños; si es ingerido, contacte inmediatamente con su médico.

Grupo etario: Mujeres en estado de menopausia y perimenopausia

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Historial comercial:

Se revisan las agencias de medicamentos FDA, AEMPS, ANMAT, INVIMA, ANSM arrojando los siguientes resultados:

17 Beta Estradiol + Progesterona

Estados Unidos (estradiol / progesterona) is a combination of an estrogen and progesterone indicated in a woman with a uterus for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms due to menopause.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Evaluación farmacológica de la nueva asociación
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181253893

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los estudios clínicos adicionales y completos con la asociación, puesto que allega resúmenes, y la información no es suficiente para establecer el balance riesgo beneficio, particularmente en lo relacionado con la seguridad.

Adicionalmente, si la información clínica no se presenta con la formulación del producto de la referencia requeriría un estudio de bioequivalencia in vivo.

Llama la atención a la sala que no se presentan los resultados completos del estudio replenish, el cual parece tener problemas de calidad de acuerdo a la pagina de clinicaltrials.gov.

**3.1.4.4 VITA C + ZINC TABLETA MASTICABLE 500MG/5MG
VITA C + ZINC TABLETA EFERVESCENTE 1.000MG/10MG**

Expediente : 20155618
Radicado : 20181255325
Fecha : 12/12/2018
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición:

Cada Tableta Masticable contiene Vitamina C (Ácido Ascórbico) 500 mg, Citrato de Zinc Trihidrato equivalente a Zinc elemental 5 mg

Cada Tableta efervescente contiene Vitamina C (Ácido Ascórbico) 1.000 mg, Citrato de Zinc Trihidrato equivalente a Zinc elemental 10 mg

Forma farmacéutica:

Tableta masticable

Tableta efervescente

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Tratamiento de la deficiencia de vitamina C y zinc.

Coadyuvante en el tratamiento para la disminución de la duración y severidad de los síntomas del resfriado común.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a sus componentes. Adminístrese con precaución en pacientes con oxaluria. Por contener aspartame está contraindicado en pacientes con fenilcetonuria. El uso prolongado de dosis altas de suplementos de zinc por vía oral o parenteral, puede conducir a una deficiencia de cobre.

Precauciones y advertencias:

Pacientes con diabetes, pacientes que cursen con una terapia anticoagulante, o pacientes que tengan cálculos recurrentes, deben abstenerse de consumir dosis altas del producto durante periodos prolongados de tiempo.

Reacciones adversas:

En dosis altas puede producir precipitación de cálculos de oxalato en el tracto urinario y presentar dolor en la zona renal. En algunos casos aislados después de la administración prolongada de 2 a 3 g por día, se puede producir escorbuto al retirar abruptamente la medicación. La administración de dosis altas de Zinc, puede producir deficiencia de Cobre y la aparición de una anemia sideroblástica. La aparición de diarrea, cefalea, náusea, vómitos, gastralgias, nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, fiebre, gastralgia, letargia y neuropatía son eventos raros, pero pueden aparecer por el consumo de dosis elevadas.

Interacciones:

Vitamina C

El uso simultáneo de barbitúricos o primidona puede aumentar la excreción de ácido ascórbico en la orina. La acidificación de la orina que produce el uso de grandes dosis de ácido ascórbico puede acelerar la excreción renal de mexiletina. La prescripción conjunta con salicilatos aumenta la excreción urinaria de ácido ascórbico. El uso de ciertos medicamentos ocasiona depleción sérica de vitamina C (estrógenos, nicotina, ácido acetilsalicílico, alcohol, hierro, tetraciclinas). Se puede incrementar el riesgo de toxicidad por aluminio cuando se utiliza concomitantemente con los antiácidos, esto no es recomendado especialmente en pacientes con insuficiencia renal, si esto ocurre y no puede evitarse debe monitorearse el paciente para detectar posibles síntomas y

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



signos de toxicidad aguda del aluminio (encefalopatía, ataques o coma) y proceder a retirar o ajustar su dosis.

Zinc

Dosis muy altas de Zinc pueden interferir en la absorción de Cobre y Magnesio, este fenómeno puede deberse a una competencia por un transportador común o por la inducción de metalotioneína en el intestino por el Zinc.

El Zinc y la Vitamina A interactúan de muchas formas. El Zinc hace parte de la proteína de unión del retinol, un transportador absolutamente necesario para el transporte de la Vitamina A en la sangre. El Zinc además es requerido por la enzima que convierte el retinol en retinal y más adelante es necesario para la síntesis de rodopsina; de tal manera que la deficiencia de Zinc se ha relacionado con ceguera nocturna.

La biodisponibilidad del folato proveniente de la dieta se aumenta por una enzima dependiente de Zinc, sugiriendo una posible interacción; estudios realizados en el pasado han demostrado que ingestas bajas de Zinc producen una absorción baja de ácido fólico.

Interferencia con pruebas de laboratorio

Las dosis grandes de vitamina C pueden causar un falso negativo en la determinación de glucosa hemoglobina en la orina. No debe ingerirse ninguna suplementación de vitamina C entre 48 y 72 horas, previas al test de sangre oculta en heces, pues puede alterar los resultados de la prueba.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Tableta masticable:

Niños entre 4 y 8 años: Una tableta al día.

Niños y adolescentes entre 9 y 18 años: Dos tabletas al día.

Mayores de 18 años: Dos tabletas al día.

Tableta efervescente:

Mayores de 18 años: Dos tabletas al día

Condición de venta:

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Venta Libre

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora no encuentra justificación de la asociación en las indicaciones propuestas.

La Sala no encuentra racional la asociación para el tratamiento del déficit, dado que los déficits nutricionales no suelen ser específicos para estas dos sustancias y considera discutible si es una buena estrategia el uso de medicamentos en lugar de una dieta adecuada es los estados de deficiencia nutricionales.

La Sala considera que no aporta evidencia clínica con la asociación que demuestre su utilidad como Coadyuvante en el tratamiento para la disminución de la duración y severidad de los síntomas del resfriado común.

3.1.4.5 SKUDEXA® 75mg/25mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20145212
Radicado : 20181097290 / 20181187147 / 20181238135
Fecha : 20/112018
Interesado : Menarini Latin America S.L.U Sucursal Colombia
Fabricante : Menarini – Von Heyden GmbH

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 75mg de hidroclicloruro de tramadol y 25mg de dexketoprofeno

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película, casi blancos o ligeramente amarillos, ovalados, con una ranura en una cara y una “M” inscrita en la otra cara. La dimensión de los comprimidos recubiertos es de 14 mm de longitud y 6 mm de ancho.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición en contra de la resolución No. 2018047036 la cual presenta decisiones contradictorias entre los diferentes apartados aprobados en las misma así: por un lado define el tiempo de uno máximo a 3 días y por el otro define a 5 días. Incluye en un apartado la contraindicación, cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario) y en el otro imparte aprobación a documentos presentados por el administrado que no lo consideran, generando una confusión para el administrado y para el buen ejercicio del derecho particular y concreto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos aclara que la dosificación e indicaciones son las que se encuentran a continuación y no como aparecen en el Acta No.19 de 2018 SEM, numeral 3.1.4.1. Adicionalmente, la Sala considera que se debe mantener la contraindicación cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario), como se encuentra a continuación:

Indicaciones: Tratamiento sintomático a corto plazo (máximo 3 días) del dolor agudo de moderado a intenso en pacientes adultos cuyo dolor requiera una combinación de tramadol y dexketoprofeno

Contraindicaciones:

Se deben tener en cuenta las contraindicaciones descritas para dexketoprofeno y tramadol como principios activos independientes.

Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass coronario)

No se debe administrar dexketoprofeno en los siguientes casos:

Hipersensibilidad al dexketoprofeno, a cualquier otro AINE o a alguno de sus excipientes; pacientes en los cuales sustancias con acción similar (p. ej., ácido acetilsalicílico, u otros AINE) precipitan ataques de asma, broncoespasmo, rinitis aguda, o causan pólipos nasales, urticaria o edema angioneurótico. Reacciones fotoalérgicas o fototóxicas conocidas durante el tratamiento con ketoprofeno o fibratos.

Pacientes con úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal activa o con cualquier antecedente de sangrado, ulceración o perforación gastrointestinal.

Pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o perforación relacionados con tratamientos anteriores con AINE.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes con dispepsia crónica.

pacientes con otras hemorragias activas u otros trastornos hemorrágicos.

pacientes con la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

pacientes con insuficiencia cardíaca grave.

pacientes con disfunción renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina <59 ml/min).

pacientes con disfunción hepática grave (puntuación de Child-Pugh C).

pacientes con diátesis hemorrágica y otros trastornos de la coagulación.

pacientes con deshidratación grave (causada por vómitos, diarrea o ingesta insuficiente de líquidos).

No se debe administrar tramadol en los siguientes casos:

hipersensibilidad a tramadol o a alguno de los excipientes.

en intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides o medicamentos psicotropos.

en pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO, o que los han tomado en los últimos 14 días

en pacientes con epilepsia que no esté controlada adecuadamente por el tratamiento.

depresión respiratoria grave.

Skudexa® está contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada es de un comprimido recubierto con película (correspondiendo a 75 mg de tramadol hidrocloreuro y 25 mg de dextetoprofeno). Pueden tomarse dosis adicionales cuando se requieran, con un intervalo mínimo de dosificación de 8 horas. La dosis diaria total recomendada no debe sobrepasar los tres comprimidos recubiertos con película al día (que corresponde a 225 mg de tramadol hidrocloreuro y 75 mg de dextetoprofeno).

Skudexa está destinado únicamente para uso a corto plazo y el tratamiento debe limitarse estrictamente al periodo sintomático y en cualquier caso a no más de 3 días. Se deberá considerar cambiar a un único analgésico según la intensidad del dolor y la respuesta del paciente.

La aparición de reacciones adversas puede minimizarse si se utilizan el menor número de dosis durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes de edad avanzada:

En pacientes de edad avanzada la dosis inicial recomendada es de un comprimido recubierto con película. Si es necesario, se pueden tomar dosis adicionales con un intervalo mínimo de dosificación de 8 horas y sin exceder la dosis máxima diaria de 2 comprimidos recubiertos con película (correspondiendo a 150 mg de tramadol hidrocloreto y 50 mg de dexketoprofeno). La dosis puede incrementarse hasta un máximo de 3 comprimidos recubiertos con película al día, tal y como recomendado para la población general, sólo tras haber comprobado una buena tolerabilidad general.

Se dispone de datos limitados en pacientes mayores de 75 años, por lo que Skudexa debe usarse con precaución en estos pacientes.

Insuficiencia hepática:

Los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada deben iniciar el tratamiento con un número reducido de dosis (dosis diaria total de 2 comprimidos recubiertos con película de Skudexa) y deberán ser controlados cuidadosamente.

No se debe utilizar Skudexa en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal leve se debe reducir la dosis inicial total diaria a 2 comprimidos recubiertos de película de Skudexa (aclaramiento de creatinina 60 – 89 ml/min).

No se debe utilizar Skudexa en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina ≤ 59 ml/min).

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Skudexa en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

Por ese motivo, no se debe utilizar Skudexa en niños y adolescentes.

3.1.5 EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

3.1.5.1 LOUTEN® EMULSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Expediente : 20154743
Radicado : 20181242598
Fecha : 26/11/2018
Interesado : Scandinavia Pharma Ltda.

Composición:

Cada mL de emulsión contiene 0.05mg de Latanoprost

Forma farmacéutica:

Emulsión

Indicaciones:

Indicado para el control de la presión intraocular en aquellos pacientes que presentan glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) o hipertensión ocular (HTO)

Contraindicaciones:

Se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al latanoprost o a cualquiera de los ingredientes del producto. Adicionalmente, no se recomienda su uso en pacientes con diagnóstico de uveítis asociada a glaucoma ("glaucoma uveítico"). Por otra parte, pacientes con historia de uveítis su utilización se ha considerado como contraindicación relativa, al igual que en pacientes con tumores del iris y glaucoma secundario [15]. El uso de latanoprost en el embarazo ha sido clasificado en la categoría C de la FDAx. De manera similar, no se dispone de estudios adecuados de latanoprost durante la lactancia que confirme la seguridad de su uso en esta situación

Precauciones y advertencias:

Se han reportado casos de edema macular con latanoprost, incluyendo el edema macular cistoide, por lo cual se debe utilizar con precaución en pacientes con afaquia o pseudoafaquia, fragilidad vascular de la retina, enfermedad inflamatoria uveal u otras condiciones que puedan predisponer a la alteración de la barrera retino-vascular [18]. También se han reportado casos de reactivación de queratitis herpética y dermatitis herpética periocular con la utilización de latanoprost, por lo cual, si se sospecha presencia o activación de la enfermedad herpética, se recomienda evitar su uso.

Se ha reportado incremento de la pigmentación del iris, pestañas y cejas, al igual que de los tejidos perioculares asociado al uso de análogos de prostaglandinas, incluyendo latanoprost [20]. La pigmentación del iris es irreversible, mientras que la pigmentación de los tejidos perioculares se ha reportado reversible al suspender la

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



terapia. Por esta razón, se recomienda informar a los pacientes y realizar un seguimiento regular y, dependiendo del cuadro clínico, determinar si fuera necesario suspender el tratamiento.

También se han documentado casos de incremento del vello e hipertrichosis, al igual que incremento del calibre y del espesor del vello y de su pigmentación a nivel de las cejas, pestañas y zonas perioculares. Por esta razón, se recomienda informar a los pacientes y realizar un seguimiento regular y, dependiendo del cuadro clínico, determinar si fuera necesario suspender el tratamiento.

Los pacientes portadores de lentes de contacto deben retirarlos antes de la administración de Louten® Emulsión Oftálmica (Latanoprost 0,005%) y luego esperar al menos 15 minutos antes de colocarlos nuevamente.

El producto es envasado en condiciones estériles. Se debe manipular correctamente el pico del frasco gotero evitando el contacto con el ojo, pestañas y zonas adyacentes del ojo o cualquier otra superficie, con el fin de evitar la contaminación con bacterias que comúnmente provocan infecciones oculares. El uso de productos contaminados puede causar un daño serio del ojo y la consecuente pérdida de visión

Reacciones adversas:

El evento adverso más frecuentemente reportado es la hiperemia conjuntival, cuya incidencia de presentación es variable, oscilando entre un 8% y 14% hasta un 47% de los pacientes. Este evento adverso usualmente es de intensidad leve en la mayoría de los pacientes, adecuadamente tolerado y tiende a disminuir con el tiempo. También se ha reportado visión borrosa (8%), sensación de ardor ocular (9%), prurito ocular (8%), sensación de cuerpo extraño (13%) o irritación ocular, sequedad ocular, blefaritis y lagrimeo o secreción ocular.

Otros eventos adversos que se han reportado son: incremento en la pigmentación del iris (entre un 5% y 25% de los pacientes y hasta en un 90% en algunos reportes), quistes del iris, hipertrichosis y cambios de color en tejidos perioculares (incluyendo cejas y pestañas, en relación a longitud, espesor, número, curvatura y pigmentación), inflamación intraocular (incluyendo edema quístico de la mácula o uveítis), reactivación de queratitis por herpes simple (incluyendo también dermatitis herpética periocular), profundización del surco del párpado superior, epitelopatía denticiforme (corneal), reducción transitoria de la sensibilidad corneal, queratitis bacteriana, iridociclitis. Los agonistas del receptor de prostaglandinas F2 α (como latanoprost), podrían tener eventos adversos a nivel respiratorio relacionados principalmente con

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



broncoconstricción, los cuales se han reportado en algunos pacientes con antecedentes o diagnóstico de asma. Otros eventos adversos que se han reportado son: infección del tracto respiratorio alto (incluyendo estados gripales, nasofaringitis), angina o dolor torácico, dolores articulares y/o musculares, cefaleas-migraña, hipertensión, taquicardia y reacciones alérgicas.

Otros eventos adversos que se han reportado (incluyendo en estudios post-marketing) con diferentes medicamentos que contienen como principio activo latanoprost son: dolor ocular, descamación o costras palpebrales, edema palpebral, eritema palpebral, discomfort/dolor palpebral, fotofobia, conjuntivitis, diplopía, mareos, embolismo de la arteria retiniana, hemorragia vítrea, exacerbación de asma, disnea, exacerbación de angina, angina inestable.

Interacciones:

Se han reportado casos de elevación paradójica de la presión intraocular con el uso concomitante de latanoprost y bimatoprost. Por lo anterior, no se recomienda la administración concomitante de otros fármacos análogos y/o derivados de prostaglandinas.

Se ha reportado que el uso concomitante de AINEs tópicos oculares (por ejemplo diclofenaco tópico ocular), podrían interferir con el efecto terapéutico hipotensor intraocular de latanoprost. Por esta razón se recomienda evitar o utilizar con precaución (y bajo vigilancia estrecha) esta asociación.

Se sabe que la utilización de pamidronato puede ocasionar como evento adverso uveítis anterior. Se reportó un caso de uveítis severa fibrinosa bilateral anterior en un paciente bajo tratamiento con pamidronato y utilización concomitante de latanoprost. Se recomienda evitar o utilizar con precaución (y bajo vigilancia estrecha) este tratamiento combinado.

Los pacientes portadores de lentes de contacto deben retirarlos antes de la administración de Louten® Emulsión Oftálmica (Latanoprost 0,005%) y luego esperar al menos 15 minutos antes de colocarlos nuevamente. Los estudios in vitro demuestran que cuando se mezclan soluciones que contienen Timerosal y Latanoprost ocurre precipitación; en este caso los medicamentos deben ser administrados con un intervalo mínimo de 5 minutos entre las aplicaciones.

Vía de administración:

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Louten® Emulsión Oftálmica (Latanoprost 0,005%) se administra por vía tópica externa a nivel de la superficie ocular

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de latanoprost 0,005% por vía tópica externa a nivel ocular en Adultos es de 1 gota al día en la superficie ocular del ojo afectado

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Inserto versión 4138104840
- Información para prescribir Versión 01-2018

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

Composición: Cada mL de emulsión contiene 0.05mg de Latanoprost

Forma farmacéutica: Emulsión

Indicaciones:

Indicado para el control de la presión intraocular en aquellos pacientes que presentan glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) o hipertensión ocular (HTO)

Contraindicaciones:

Se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al latanoprost o a cualquiera de los ingredientes del producto. Adicionalmente, no se recomienda su uso en pacientes con diagnóstico de uveítis asociada a glaucoma ("glaucoma uveítico"). Por otra parte, pacientes con historia de uveítis su utilización se ha considerado como contraindicación relativa, al igual que en pacientes con tumores del iris y glaucoma secundario. El uso de latanoprost en el embarazo ha sido clasificado en la categoría C de la FDAx. De

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



manera similar, no se dispone de estudios adecuados de latanoprost durante la lactancia que confirme la seguridad de su uso en esta situación

Precauciones y advertencias:

Se han reportado casos de edema macular con latanoprost, incluyendo el edema macular cistoide, por lo cual se debe utilizar con precaución en pacientes con afaquia o pseudoafaquia, fragilidad vascular de la retina, enfermedad inflamatoria uveal u otras condiciones que puedan predisponer a la alteración de la barrera retino-vascular. También se han reportado casos de reactivación de queratitis herpética y dermatitis herpética periocular con la utilización de latanoprost, por lo cual, si se sospecha presencia o activación de la enfermedad herpética, se recomienda evitar su uso.

Se ha reportado incremento de la pigmentación del iris, pestañas y cejas, al igual que de los tejidos perioculares asociado al uso de análogos de prostaglandinas, incluyendo latanoprost. La pigmentación del iris es irreversible, mientras que la pigmentación de los tejidos perioculares se ha reportado reversible al suspender la terapia. Por esta razón, se recomienda informar a los pacientes y realizar un seguimiento regular y, dependiendo del cuadro clínico, determinar si fuera necesario suspender el tratamiento.

También se han documentado casos de incremento del vello e hipertrichosis, al igual que incremento del calibre y del espesor del vello y de su pigmentación a nivel de las cejas, pestañas y zonas perioculares. Por esta razón, se recomienda informar a los pacientes y realizar un seguimiento regular y, dependiendo del cuadro clínico, determinar si fuera necesario suspender el tratamiento.

Los pacientes portadores de lentes de contacto deben retirarlos antes de la administración de Louten® Emulsión Oftálmica (Latanoprost 0,005%) y luego esperar al menos 15 minutos antes de colocarlos nuevamente.

El producto es envasado en condiciones estériles. Se debe manipular correctamente el pico del frasco gotero evitando el contacto con el ojo, pestañas y zonas adyacentes del ojo o cualquier otra superficie, con el fin de evitar la contaminación con bacterias que comúnmente provocan infecciones oculares. El uso de productos contaminados puede causar un daño serio del ojo y la consecuente pérdida de visión

Reacciones adversas:

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El evento adverso más frecuentemente reportado es la hiperemia conjuntival, cuya incidencia de presentación es variable, oscilando entre un 8% y 14% hasta un 47% de los pacientes. Este evento adverso usualmente es de intensidad leve en la mayoría de los pacientes, adecuadamente tolerado y tiende a disminuir con el tiempo. También se ha reportado visión borrosa (8%), sensación de ardor ocular (9%), prurito ocular (8%), sensación de cuerpo extraño (13%) o irritación ocular, sequedad ocular, blefaritis y lagrimeo o secreción ocular.

Otros eventos adversos que se han reportado son: incremento en la pigmentación del iris (entre un 5% y 25% de los pacientes y hasta en un 90% en algunos reportes), quistes del iris, hipertrichosis y cambios de color en tejidos perioculares (incluyendo cejas y pestañas, en relación a longitud, espesor, número, curvatura y pigmentación), inflamación intraocular (incluyendo edema quístico de la mácula o uveítis), reactivación de queratitis por herpes simple (incluyendo también dermatitis herpética periocular), profundización del surco del párpado superior, epitelopatía denticiforme (corneal), reducción transitoria de la sensibilidad corneal, queratitis bacteriana, iridociclitis. Los agonistas del receptor de prostaglandinas F2 α (como latanoprost), podrían tener eventos adversos a nivel respiratorio relacionados principalmente con broncoconstricción, los cuales se han reportado en algunos pacientes con antecedentes o diagnóstico de asma. Otros eventos adversos que se han reportado son: infección del tracto respiratorio alto (incluyendo estados gripales, nasofaringitis), angina o dolor torácico, dolores articulares y/o musculares, cefaleas-migraña, hipertensión, taquicardia y reacciones alérgicas.

Otros eventos adversos que se han reportado (incluyendo en estudios post-marketing) con diferentes medicamentos que contienen como principio activo latanoprost son: dolor ocular, descamación o costras palpebrales, edema palpebral, eritema palpebral, discomfort/dolor palpebral, fotofobia, conjuntivitis, diplopía, mareos, embolismo de la arteria retiniana, hemorragia vítrea, exacerbación de asma, disnea, exacerbación de angina, angina inestable.

Interacciones:

Se han reportado casos de elevación paradójica de la presión intraocular con el uso concomitante de latanoprost y bimatoprost. Por lo anterior, no se recomienda la administración concomitante de otros fármacos análogos y/o derivados de prostaglandinas.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado que el uso concomitante de AINEs tópicos oculares (por ejemplo diclofenaco tópico ocular), podrían interferir con el efecto terapéutico hipotensor intraocular de latanoprost. Por esta razón se recomienda evitar o utilizar con precaución (y bajo vigilancia estrecha) esta asociación.

Se sabe que la utilización de pamidronato puede ocasionar como evento adverso uveítis anterior. Se reportó un caso de uveítis severa fibrinosa bilateral anterior en un paciente bajo tratamiento con pamidronato y utilización concomitante de latanoprost. Se recomienda evitar o utilizar con precaución (y bajo vigilancia estrecha) este tratamiento combinado.

Los pacientes portadores de lentes de contacto deben retirarlos antes de la administración de Louten® Emulsión Oftálmica (Latanoprost 0,005%) y luego esperar al menos 15 minutos antes de colocarlos nuevamente. Los estudios in vitro demuestran que cuando se mezclan soluciones que contienen Timerosal y Latanoprost ocurre precipitación; en este caso los medicamentos deben ser administrados con un intervalo mínimo de 5 minutos entre las aplicaciones.

Vía de administración:

Louten® Emulsión Oftálmica (Latanoprost 0,005%) se administra por vía tópica externa a nivel de la superficie ocular

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de latanoprost 0,005% por vía tópica externa a nivel ocular en Adultos es de 1 gota al día en la superficie ocular del ojo afectado

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión 4138104840 y la Información para prescribir Versión 01-2018 para el producto de la referencia.

Norma farmacológica: 11.3.6.0.N40

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

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.5.2 TYVASO®

Expediente : 20154250
Radicado : 20181235448
Fecha : 16/11/2018
Interesado : Ferrer Colombia S.A.S

Composición:

Cada ampolla de 2,9 ml contiene 1,74 mg de treprostinilo (0,6 mg por ml).

Forma farmacéutica:

Solución estéril para inhalación oral

Indicaciones:

Tyvaso es un vasodilatador de prostaciclina indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (Grupo 1 OMS) en pacientes con síntomas de la Clase III ó IV de la clasificación de la NYHA.

Contraindicaciones:

Ninguna conocida

Precauciones y advertencias:

Pacientes con enfermedad pulmonar o infecciones pulmonares

La eficacia de Tyvaso no se ha establecido en pacientes con una enfermedad pulmonar subyacente significativa (p. ej., asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Debe realizarse un control estricto de los pacientes con infecciones pulmonares agudas para detectar cualquier empeoramiento de la enfermedad pulmonar y cualquier pérdida del efecto farmacológico.

- Riesgo de hipotensión sintomática

El treprostinilo es un vasodilatador pulmonar y sistémico. En pacientes con presión arterial sistémica baja, el tratamiento con Tyvaso puede producir hipotensión sintomática.

-Pacientes con insuficiencia hepática o renal

Reajuste la dosis lentamente en pacientes con insuficiencia hepática o renal, ya que dichos pacientes probablemente estarán expuestos a concentraciones sistémicas mayores que los pacientes con función hepática o renal normal

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Riesgo de hemorragia

Tyvaso inhibe la agregación plaquetaria y aumenta el riesgo de hemorragia.

-Efecto de otros fármacos sobre treprostinilo

La coadministración de un inhibidor de la enzima CYP2C8 del citocromo P450 (p. ej., gemfibrozilo) puede aumentar la exposición (C_{max} y AUC) a treprostinilo. La coadministración de un inductor enzimático de CYP2C8 (p. ej., rifampicina) puede reducir la exposición a treprostinilo. Una exposición mayor probablemente aumentaría los acontecimientos adversos asociados con la administración de treprostinilo, mientras que una menor exposición probablemente reduciría la eficacia clínica.

Reacciones adversas:

Las posibles reacciones adversas siguientes se describen en Advertencias y precauciones: Disminución de la presión arterial sistémica y Hemorragia

Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos

Dado que las condiciones en las que se realizan los estudios son muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de estudios clínicos de otro fármaco y puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

En un estudio controlado con placebo de 12 semanas (TRIUMPH I) de 235 pacientes con HAP (grupo 1 de la OMS y casi todos en clase funcional III de la NYHA), las reacciones adversas de Tyvaso notificadas con más frecuencia fueron: tos e irritación de garganta; cefalea; efectos gastrointestinales; dolor óseo, mandibular o muscular; mareos; rubor y síncope. En la tabla 1 se enumeran las reacciones adversas que se produjeron a una tasa de como mínimo el 4% y que fueron más frecuentes en pacientes tratados con Tyvaso que con placebo

Tabla 1: Acontecimientos adversos en $\geq 4\%$ de los pacientes con HAP que reciben Tyvaso y más frecuentes* que con placebo		
Acontecimiento adverso	Tratamiento n	
	Tyvaso n = 115	Placebo n = 120
Tos	62 (54)	35 (29)

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cefalea	47 (41)	27 (23)
Irritación de garganta/dolor	29 (25)	17 (14)
Náuseas	22 (19)	13 (11)
Rubor	17 (15)	1 (< 1)
Síncope	7 (6)	1 (< 1)

* Más de un 3% mayor que con placebo

La seguridad de Tyvaso también se estudió en un estudio de extensión abierto y a largo plazo en el que 206 pacientes recibieron dosis durante un periodo medio de 2,3 años, con una exposición máxima de 5,4 años. El ochenta y nueve por ciento (89%) de los pacientes alcanzaron la dosis objetivo de nueve inspiraciones, cuatro veces al día. El cuarenta y dos por ciento (42%) de los pacientes alcanzaron una dosis de doce inspiraciones, cuatro veces al día. Los acontecimientos adversos durante este estudio de dosificación crónica fueron cualitativamente similares a los observados en el ensayo controlado con placebo de 12 semanas.

En un estudio observacional y prospectivo en el que se compararon los pacientes que recibieron Tyvaso (958 años-paciente de exposición) y un grupo de control (tratamiento con otras terapias aprobadas para HAP; 1094 años-paciente), Tyvaso se asoció con una tasa mayor de tos (16,2 frente a 10,9 por 100 años-paciente), irritación de garganta (4,5 frente a 1,2 por 100 años-paciente), molestia nasal (2,6 frente a 1,3 por 100 años-paciente) y hemoptisis (2,5 frente a 1,3 por 100 años-paciente) en comparación con el grupo de control.

Acontecimientos adversos asociados a la vía de administración

Los acontecimientos adversos en el grupo de tratamiento durante la fase abierta y a doble ciego que reflejan la irritación de las vías respiratorias fueron: tos, irritación de garganta, dolor faríngeo, epistaxis, hemoptisis y sibilancias. Los acontecimientos adversos graves durante la parte abierta del estudio incluyeron neumonía en quince sujetos. Se notificaron tres episodios graves de hemoptisis (uno mortal) durante la fase abierta.

Acontecimientos adversos identificados postcomercialización:

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Tyvaso tras su autorización: Debido a que esta reacción ha sido notificada de forma voluntaria a partir de una población de tamaño desconocido, no es siempre posible estimar de forma fiable la frecuencia o la relación causal con la exposición al fármaco:

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Angioedema

Interacciones:

Bosentán

En un estudio farmacocinético en humanos con bosentán (250 mg/día) y una formulación oral de treprostinilo (diolamina de treprostinilo), no se observaron interacciones farmacocinéticas entre treprostinilo y bosentán.

Sildenafil

En un estudio farmacocinético en humanos con sildenafil (60 mg/día) y una formulación oral de treprostinilo (diolamina de treprostinilo), no se observaron interacciones farmacocinéticas entre treprostinilo y sildenafil.

Efecto de los inhibidores e inductores de citocromo P450: Efecto de los inhibidores e inductores del citocromo P450

Estudios in vitro de microsomas hepáticos humanos demostraron que el treprostinilo no inhibe las isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A del citocromo P450 (CYP). Además, el treprostinilo no induce las isoenzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A del citocromo P450.

Los estudios farmacocinéticos en humanos con una formulación oral de treprostinilo (diolamina de treprostinilo) indicaron que la coadministración del inhibidor de la enzima CYP2C8 del citocromo P450 gemfibrozilo aumenta la exposición (C_{max} y AUC) a treprostinilo. La coadministración del inductor enzimático CYP2C8 rifampicina reduce la exposición a treprostinilo. No se ha determinado si los inhibidores o inductores de CYP2C8 alteran la seguridad y eficacia de treprostinilo por inhalación.

Efecto de otros fármacos sobre treprostinilo

Se han llevado a cabo estudios de interacción farmacológica con treprostinilo (oral o subcutáneo) coadministrado con acetaminofeno (4 g/día), warfarina (25 mg/día) y fluconazol (200 mg/día) en voluntarios sanos. Estos estudios no revelaron un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de treprostinilo. El treprostinilo no afecta a la farmacocinética ni a la farmacodinámica de warfarina. La farmacocinética de R- y S- warfarina y el INR en sujetos sanos que recibieron una dosis única de 25 mg de warfarina no resultó afectada por la infusión subcutánea continua de treprostinilo a una velocidad de infusión de 10 ng/kg/min.

Vía de administración:

Inhalación oral.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Treprostnil inhalado se administra utilizando el nebulizador ultrasónico Optineb-ir (Nebutec, Alemania). Este nebulizador genera una nube pulsada de aerosol de la formulación. Cada pulso administra 6 mcg de treprostnil desde la boquilla, para inhalación por el sujeto en una respiración única.

Tyvaso sólo se debe utilizar con el sistema de inhalación de Tyvaso. Los pacientes deben seguir las instrucciones de uso para utilizar el sistema de inhalación de Tyvaso y para la limpieza diaria de los componentes del dispositivo después de la última sesión de tratamiento del día. Para evitar posibles interrupciones en la administración del fármaco causadas por una avería del equipo, los pacientes deben tener acceso a un dispositivo Optineb-ir de reserva.

No mezclar Tyvaso con otros medicamentos en el dispositivo Optineb-ir. No se ha estudiado la compatibilidad de Tyvaso con otros medicamentos.

El sistema de inhalación de Tyvaso debe prepararse para su uso cada día según las instrucciones de uso. Cada ampolla de Tyvaso contiene un volumen suficiente de medicación para las 4 sesiones del día. Antes de iniciar la primera sesión de tratamiento, el paciente debe girar y abrir la parte superior de una única ampolla de Tyvaso y apretar la ampolla para verter todo el contenido en la copa del medicamento. Entre cada una de las 4 sesiones de tratamiento diarias, el dispositivo se debe tapar y almacenar en posición vertical con el resto del medicamento dentro.

Al final de cada día, se debe desechar la copa del medicamento y los restos de medicamento que queden. El dispositivo se debe limpiar cada día según las instrucciones de uso.

Evite que la solución de Tyvaso entre en contacto con la piel y los ojos. No ingiera oralmente la solución de Tyvaso.

Dosificación y Grupo etario:

Dosis habitual en adultos

Tyvaso está pensado para inhalarse por vía oral por medio del sistema de inhalación de Tyvaso, formado por el modelo Optineb-ir ON-100/7 (un dispositivo ultrasónico de administración por pulsos) y sus accesorios.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tyvaso se administra en 4 sesiones de tratamiento distintas por día, con intervalos equivalentes, durante las horas de vigilia. Cada sesión de tratamiento durará de 2 a 3 minutos. Debe dejarse un intervalo de 4 horas aproximadamente entre las sesiones de tratamiento.

Dosis inicial:

El tratamiento se debe iniciar con 3 inspiraciones de Tyvaso (18 μ g de treprostinilo) por sesión de tratamiento, 4 veces al día. Si no se toleran 3 inspiraciones, reduzca el número de inspiraciones a 1 o 2 y vaya aumentando progresivamente hasta 3 inspiraciones según la tolerancia.

Dosis de mantenimiento:

La dosis debe aumentarse en 3 inspiraciones adicionales por sesión de tratamiento a intervalos de aproximadamente 1 o 2 semanas, hasta llegar a la dosis objetivo de 9 inspiraciones (54 μ g de treprostinilo), 4 veces al día. Si los efectos adversos impiden llegar a la dosis objetivo, se debe administrar la dosis máxima tolerada de Tyvaso.

Si se salta o se interrumpe una sesión de tratamiento programada, el tratamiento se debe reanudar lo antes posible con la dosis habitual.

La dosis máxima recomendada es de 9 inspiraciones por sesión de tratamiento, 4 veces al día.

Pacientes con insuficiencia hepática

La eliminación plasmática de treprostinilo se reduce en pacientes con insuficiencia hepática. Por tanto, los pacientes con insuficiencia hepática pueden tener un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas dependientes de la dosis debido a un aumento de la exposición sistémica.

Pacientes con insuficiencia renal

La eliminación plasmática de treprostinilo se puede reducir en pacientes con insuficiencia renal, ya que el treprostinilo y sus metabolitos se excretan principalmente a través de la vía urinaria. Por tanto, los pacientes con insuficiencia renal pueden tener un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas dependientes de la dosis.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Inserto Ref. ID: 4169842 Rev. 10/2017
- Información para el paciente: VS/TYV/0263

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

Composición: Cada ampolla de 2,9 ml contiene 1,74 mg de treprostinilo (0,6 mg por ml).

Forma farmacéutica: Solución estéril para inhalación oral

Indicaciones:

Tyvaso es un vasodilatador de prostaciclina indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (Grupo 1 OMS) en pacientes con síntomas de la Clase III de la clasificación de la NYHA.

Lo anterior indicación dado que en el estudio clínico (TRIUMPH I) presentado el número de pacientes clase IV fue muy reducido.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o algunos de los componentes.

Precauciones y advertencias:

Pacientes con enfermedad pulmonar o infecciones pulmonares

La eficacia de Tyvaso no se ha establecido en pacientes con una enfermedad pulmonar subyacente significativa (p. ej., asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Debe realizarse un control estricto de los pacientes con infecciones pulmonares agudas para detectar cualquier empeoramiento de la enfermedad pulmonar y cualquier pérdida del efecto farmacológico.

- Riesgo de hipotensión sintomática

El treprostinilo es un vasodilatador pulmonar y sistémico. En pacientes con presión arterial sistémica baja, el tratamiento con Tyvaso puede producir hipotensión sintomática.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Pacientes con insuficiencia hepática o renal

Reajuste la dosis lentamente en pacientes con insuficiencia hepática o renal, ya que dichos pacientes probablemente estarán expuestos a concentraciones sistémicas mayores que los pacientes con función hepática o renal normal

-Riesgo de hemorragia

Tyvaso inhibe la agregación plaquetaria y aumenta el riesgo de hemorragia.

-Efecto de otros fármacos sobre treprostinilo

La coadministración de un inhibidor de la enzima CYP2C8 del citocromo P450 (p. ej., gemfibrozilo) puede aumentar la exposición ($C_{\text{máx}}$ y AUC) a treprostinilo. La coadministración de un inductor enzimático de CYP2C8 (p. ej., rifampicina) puede reducir la exposición a treprostinilo. Una exposición mayor probablemente aumentaría los acontecimientos adversos asociados con la administración de treprostinilo, mientras que una menor exposición probablemente reduciría la eficacia clínica.

Reacciones adversas:

Las posibles reacciones adversas siguientes se describen en Advertencias y precauciones: Disminución de la presión arterial sistémica y Hemorragia

Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos

Dado que las condiciones en las que se realizan los estudios son muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de estudios clínicos de otro fármaco y puede que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

En un estudio controlado con placebo de 12 semanas (TRIUMPH I) de 235 pacientes con HAP (grupo 1 de la OMS y casi todos en clase funcional III de la NYHA), las reacciones adversas de Tyvaso notificadas con más frecuencia fueron: tos e irritación de garganta; cefalea; efectos gastrointestinales; dolor óseo, mandibular o muscular; mareos; rubor y síncope. En la tabla 1 se enumeran las reacciones adversas que se produjeron a una tasa de como mínimo el 4% y que fueron más frecuentes en pacientes tratados con Tyvaso que con placebo

Tabla 1: Acontecimientos adversos en $\geq 4\%$

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de los pacientes con HAP que reciben Tyvaso y más frecuentes* que con placebo		
Acontecimiento adverso	Tratamiento n	
	Tyvaso n = 115	Placebo n = 120
Tos	62 (54)	35 (29)
Cefalea	47 (41)	27 (23)
Irritación de garganta/dolor	29 (25)	17 (14)
Náuseas	22 (19)	13 (11)
Rubor	17 (15)	1 (< 1)
Síncope	7 (6)	1 (< 1)

* Más de un 3% mayor que con placebo

La seguridad de Tyvaso también se estudió en un estudio de extensión abierto y a largo plazo en el que 206 pacientes recibieron dosis durante un periodo medio de 2,3 años, con una exposición máxima de 5,4 años. El ochenta y nueve por ciento (89%) de los pacientes alcanzaron la dosis objetivo de nueve inspiraciones, cuatro veces al día. El cuarenta y dos por ciento (42%) de los pacientes alcanzaron una dosis de doce inspiraciones, cuatro veces al día. Los acontecimientos adversos durante este estudio de dosificación crónica fueron cualitativamente similares a los observados en el ensayo controlado con placebo de 12 semanas.

En un estudio observacional y prospectivo en el que se compararon los pacientes que recibieron Tyvaso (958 años-paciente de exposición) y un grupo de control (tratamiento con otras terapias aprobadas para HAP; 1094 años-paciente), Tyvaso se asoció con una tasa mayor de tos (16,2 frente a 10,9 por 100 años-paciente), irritación de garganta (4,5 frente a 1,2 por 100 años-paciente), molestia nasal (2,6 frente a 1,3 por 100 años-paciente) y hemoptisis (2,5 frente a 1,3 por 100 años-paciente) en comparación con el grupo de control.

Acontecimientos adversos asociados a la vía de administración

Los acontecimientos adversos en el grupo de tratamiento durante la fase abierta y a doble ciego que reflejan la irritación de las vías respiratorias fueron: tos, irritación de garganta, dolor faríngeo, epistaxis, hemoptisis y sibilancias. Los

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



acontecimientos adversos graves durante la parte abierta del estudio incluyeron neumonía en quince sujetos. Se notificaron tres episodios graves de hemoptisis (uno mortal) durante la fase abierta.

Acontecimientos adversos identificados postcomercialización:

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Tyvaso tras su autorización: Debido a que esta reacción ha sido notificada de forma voluntaria a partir de una población de tamaño desconocido, no es siempre posible estimar de forma fiable la frecuencia o la relación causal con la exposición al fármaco:

Angioedema

Interacciones:

Bosentán

En un estudio farmacocinético en humanos con bosentán (250 mg/día) y una formulación oral de treprostinilo (diolamina de treprostinilo), no se observaron interacciones farmacocinéticas entre treprostinilo y bosentán.

Sildenafil

En un estudio farmacocinético en humanos con sildenafil (60 mg/día) y una formulación oral de treprostinilo (diolamina de treprostinilo), no se observaron interacciones farmacocinéticas entre treprostinilo y sildenafil

Efecto de los inhibidores e inductores de citocromo P450: Efecto de los inhibidores e inductores del citocromo P450

Estudios in vitro de microsomas hepáticos humanos demostraron que el treprostinilo no inhibe las isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A del citocromo P450 (CYP). Además, el treprostinilo no induce las isoenzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A del citocromo P450.

Los estudios farmacocinéticos en humanos con una formulación oral de treprostinilo (diolamina de treprostinilo) indicaron que la coadministración del inhibidor de la enzima CYP2C8 del citocromo P450 gemfibrozilo aumenta la exposición (C_{máx} y AUC) a treprostinilo. La coadministración del inductor enzimático CYP2C8 rifampicina reduce la exposición a treprostinilo. No se ha determinado si los inhibidores o inductores de CYP2C8 alteran la seguridad y eficacia de treprostinilo por inhalación

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efecto de otros fármacos sobre treprostinilo

Se han llevado a cabo estudios de interacción farmacológica con treprostinilo (oral o subcutáneo) coadministrado con acetaminofeno (4 g/día), warfarina (25 mg/día) y fluconazol (200 mg/día) en voluntarios sanos. Estos estudios no revelaron un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de treprostinilo. El treprostinilo no afecta a la farmacocinética ni a la farmacodinámica de warfarina. La farmacocinética de R- y S- warfarina y el INR en sujetos sanos que recibieron una dosis única de 25 mg de warfarina no resultó afectada por la infusión subcutánea continua de treprostinilo a una velocidad de infusión de 10 ng/kg/min.

Vía de administración:
Inhalación oral.

Treprostinil inhalado se administra utilizando el nebulizador ultrasónico Optineb-ir (Nebutech, Alemania). Este nebulizador genera una nube pulsada de aerosol de la formulación. Cada pulso administra 6 mcg de treprostinil desde la boquilla, para inhalación por el sujeto en una respiración única.

Tyvaso sólo se debe utilizar con el sistema de inhalación de Tyvaso. Los pacientes deben seguir las instrucciones de uso para utilizar el sistema de inhalación de Tyvaso y para la limpieza diaria de los componentes del dispositivo después de la última sesión de tratamiento del día. Para evitar posibles interrupciones en la administración del fármaco causadas por una avería del equipo, los pacientes deben tener acceso a un dispositivo Optineb-ir de reserva.

No mezclar Tyvaso con otros medicamentos en el dispositivo Optineb-ir. No se ha estudiado la compatibilidad de Tyvaso con otros medicamentos.

El sistema de inhalación de Tyvaso debe prepararse para su uso cada día según las instrucciones de uso. Cada ampolla de Tyvaso contiene un volumen suficiente de medicación para las 4 sesiones del día. Antes de iniciar la primera sesión de tratamiento, el paciente debe girar y abrir la parte superior de una única ampolla de Tyvaso y apretar la ampolla para verter todo el contenido en la copa del medicamento. Entre cada una de las 4 sesiones de tratamiento diarias, el dispositivo se debe tapar y almacenar en posición vertical con el resto del medicamento dentro.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al final de cada día, se debe desechar la copa del medicamento y los restos de medicamento que queden. El dispositivo se debe limpiar cada día según las instrucciones de uso.

Evite que la solución de Tyvaso entre en contacto con la piel y los ojos. No ingiera oralmente la solución de Tyvaso.

Dosificación y Grupo etario:

Dosis habitual en adultos

Tyvaso está pensado para inhalarse por vía oral por medio del sistema de inhalación de Tyvaso, formado por el modelo Optineb-ir ON-100/7 (un dispositivo ultrasónico de administración por pulsos) y sus accesorios.

Tyvaso se administra en 4 sesiones de tratamiento distintas por día, con intervalos equivalentes, durante las horas de vigilia. Cada sesión de tratamiento durará de 2 a 3 minutos. Debe dejarse un intervalo de 4 horas aproximadamente entre las sesiones de tratamiento.

Dosis inicial:

El tratamiento se debe iniciar con 3 inspiraciones de Tyvaso (18 μ g de treprostnilo) por sesión de tratamiento, 4 veces al día. Si no se toleran 3 inspiraciones, reduzca el número de inspiraciones a 1 o 2 y vaya aumentando progresivamente hasta 3 inspiraciones según la tolerancia.

Dosis de mantenimiento:

La dosis debe aumentarse en 3 inspiraciones adicionales por sesión de tratamiento a intervalos de aproximadamente 1 o 2 semanas, hasta llegar a la dosis objetivo de 9 inspiraciones (54 μ g de treprostnilo), 4 veces al día. Si los efectos adversos impiden llegar a la dosis objetivo, se debe administrar la dosis máxima tolerada de Tyvaso.

Si se salta o se interrumpe una sesión de tratamiento programada, el tratamiento se debe reanudar lo antes posible con la dosis habitual.

La dosis máxima recomendada es de 9 inspiraciones por sesión de tratamiento, 4 veces al día.

Pacientes con insuficiencia hepática

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La eliminación plasmática de treprostinilo se reduce en pacientes con insuficiencia hepática. Por tanto, los pacientes con insuficiencia hepática pueden tener un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas dependientes de la dosis debido a un aumento de la exposición sistémica. Pacientes con insuficiencia renal

La eliminación plasmática de treprostinilo se puede reducir en pacientes con insuficiencia renal, ya que el treprostinilo y sus metabolitos se excretan principalmente a través de la vía urinaria. Por tanto, los pacientes con insuficiencia renal pueden tener un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas dependientes de la dosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 7.9.0.0N60

Adicionalmente, la Sala considera que el inserto y la información para prescribir, debe presentarse junto con la solicitud de registro sanitario ajustados a las indicaciones y contraindicaciones al presente concepto.

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

3.1.5.3 DUODOPA

Expediente : 20102007
Radicado : 20181235309
Fecha : 16/11/2018
Interesado : AbbVie S.A.S.

Composición:

Cada 100mL contiene 2 g de Levodopa + 0,5 g de Carbidopa Monohidrato

Forma farmacéutica:

Gel intestinal

Indicaciones:

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento de la enfermedad de Parkinson en estado avanzado con fluctuaciones motoras graves e hiper/discinesia cuando las combinaciones de los medicamentos disponibles para el Parkinson no han proporcionado resultados satisfactorios

Contraindicaciones:

Los inhibidores de la MAO no selectivos y los inhibidores selectivos de la MAO de tipo A están contraindicados para su uso con LCGI. Estos inhibidores se deben suspender por lo menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con LCGI. LCGI puede ser administrado de forma concomitante con la dosis recomendada por el fabricante de un inhibidor de la MAO con selectividad por la MAO tipo B (por ejemplo, clorhidrato de selegilina).

LCGI está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la levodopa, carbidopa o cualquiera de los excipientes.

LCGI está contraindicado en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

Debido a que la levodopa puede activar un melanoma maligno, LCGI no debe utilizarse en pacientes con lesiones en la piel que sean sospechosas o con antecedentes de melanoma.

Precauciones y advertencias:

La terapia con LCGI debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular o pulmonar grave, asma bronquial, enfermedades renales, enfermedades hepáticas o endocrinas o con antecedentes de ulcera péptica.

En pacientes con antecedentes de infarto de miocardio que tienen arritmias nodales auriculares o ventriculares residuales, la función cardíaca debe ser monitorizada con especial cuidado durante el período de ajustes iniciales de la dosis.

Todos los pacientes tratados con LCGI se deben monitorizar para observar si se desarrollan cambios mentales, depresión con tendencias suicidas y otros cambios mentales graves. Los pacientes con psicosis previa o actual deben tratarse con precaución.

La administración concomitante de antipsicóticos con propiedades bloqueadoras del receptor de dopamina, especialmente los antagonistas del receptor D2, se debe realizar con precaución, y el paciente deberá ser observado cuidadosamente por la pérdida del efecto antiparkinsoniano o empeoramiento de los síntomas parkinsonianos.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con glaucoma crónico de ángulo abierto deben ser tratados con LCGI con precaución, siempre que la presión intraocular esté bien controlada y el paciente esté controlado cuidadosamente por los cambios en la presión intraocular durante la terapia.

La Levodopa ha sido asociada con somnolencia y episodios de sueño súbito en pacientes con la enfermedad de Parkinson, por tanto, se debe tener precaución cuando se conduce y se opera maquinaria.

Se ha informado sobre un conjunto de síntomas parecido al síndrome neuroléptico maligno (SNM), incluyendo rigidez muscular, aumento de la temperatura corporal, cambios mentales (ej.: agitación, confusión, coma) y aumento de la creatina fosfoquinasa sérica cuando la terapia con los medicamentos antiparkinsonianos ha sido interrumpida bruscamente. En los pacientes con enfermedad de Parkinson han sido raras las ocasiones en las que se ha observado la rabdomiólisis secundaria al síndrome neuroléptico maligno o discinesias graves. Por lo tanto, los pacientes deben ser observados cuidadosamente cuando se reduzca o suspenda bruscamente la dosis de combinaciones de levodopa/carbidopa y especialmente si el paciente está recibiendo antipsicóticos.

Se han notificado casos de pacientes que experimentaron un impulso intenso por los juegos de azar, aumento de los impulsos sexuales y otros deseos intensos, y la incapacidad de controlar estos impulsos mientras toma uno o más de los medicamentos que aumentan el tono dopaminérgico central y que se utilizan generalmente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, incluyendo LCGI. Aunque no se ha demostrado que los medicamentos causaron estos eventos, se observó que estos impulsos se detuvieron en algunos casos cuando la dosis se redujo o se discontinuó la medicación. Los prescriptores deben preguntar al paciente sobre el aumento o nuevo deseo por los juegos de azar; el aumento de los impulsos sexuales u otros impulsos mientras está tomando LCGI. Los médicos deben considerar reducción de la dosis o suspender el medicamento si el paciente desarrolla tales impulsos mientras toma LCGI.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen un mayor riesgo de desarrollar melanoma que la población en general. No está claro si el aumento del riesgo observado fue debido a la enfermedad de Parkinson o de otros factores, tales como los medicamentos utilizados para tratar la enfermedad de Parkinson. Por lo tanto, a los pacientes y los proveedores de salud

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se les recomienda vigilar de forma regular si hay aparición de melanomas al utilizar LCGI para cualquier indicación. Lo ideal sería que los exámenes periódicos de la piel se realicen por personas debidamente calificadas (por ejemplo, los dermatólogos).

La dosis de LCGI puede necesitar ser ajustada de manera decreciente para evitar discinesias inducidas por levodopa.

Se recomienda la evaluación regular de la insuficiencia hepática, hematopoyética, cardiovascular y renal durante el tratamiento prolongado con LCGI.

Cirugía previa en la parte superior del abdomen puede conducir a la dificultad en la realización de gastrostomía o yeyunostomía.

Las complicaciones reportadas en los estudios clínicos incluyen bezoar, íleo, erosión/úlceras en el lugar del implante, hemorragia intestinal, isquemia intestinal, obstrucción intestinal, perforación intestinal, intususcepción, pancreatitis, peritonitis, neumoperitoneo y la infección de la herida postoperatoria. El dolor abdominal puede ser un síntoma de las complicaciones mencionadas anteriormente. Algunos acontecimientos pueden dar lugar a consecuencias graves, como la cirugía y/o muerte. Los pacientes deben comunicarle a su médico si se observa cualquiera de los síntomas asociados con los eventos anteriores.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas que se producen con frecuencia con LCGI incluyen dolor abdominal, complicaciones por la inserción del dispositivo, discinesia, tejido de granulación excesivo, eritema en el sitio de la incisión, náuseas, infección de la herida postoperatoria, secreción posterior al procedimiento, dolor causado por el procedimiento y reacción en el lugar del procedimiento. La mayoría de estas reacciones adversas se observaron al inicio de los estudios, después del procedimiento de una gastrostomía endoscópica percutánea y se produjeron durante los primeros 28 días.

Ensayos clínicos – REACCIONES ADVERSAS

La seguridad de LCGI se comparó con la formulación oral estándar de levodopa/carbidopa (100 mg/25 mg) en un total de 71 pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada quienes participaron en un estudio activo controlado, aleatorizado, doble ciego, con doble simulación, con una duración de 12 semanas. Se recopiló información adicional de seguridad en un estudio de etiqueta abierta, de 12

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



meses en 354 pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada y estudios de extensión de etiqueta abierta.

Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco en los pacientes que recibieron LCGI en todos los estudios, independientemente del diseño del estudio (doble ciego o de etiqueta abierta), se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Resumen de las Reacciones Adversas Relacionadas al Medicamento (Excluyendo las Reacciones Adversas Asociadas al Dispositivo y al Procedimiento) en Todos los Pacientes quienes recibieron LCGI			
Sistema de clasificación de órganos	Término Preferido MedDRA	Frecuencia ^a	Número de Reacciones Adversas al Fármaco (N=416) n (%)
Trastornos gastrointestinales			
	Náusea	Muy común	50 (12.0)
	Constipación	Común	41 (9.9)
	Vómitos	Común	28 (6.7)
	Distensión abdominal	Común	19 (4.6)
	Dispepsia	Común	15 (3.6)
	Flatulencia	Común	13 (3.1)
	Diarrea	Común	11 (2.6)
	Boca seca	Común	7 (1.7)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración			
	Fatiga	Común	6 (1.4)
	Dolor	Común	6 (1.4)
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento			
	Caída	Común	27 (6.5)
Investigaciones			
	Disminución de peso	Común	40 (9.6)
	Aumento de homocisteína en sangre	Común	29 (7.0)
	Disminución de Vitamina B6	Común	28 (6.7)
	Aumento del nivel de aminoácido	Común	7 (1.7)
	Disminución de Vitamina B12	Común	5 (1.2)
Trastornos metabólicos y de nutrición			

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Disminución del apetito	Común	16 (3.8)
	Deficiencia de Vitamina B6	Común	15 (3.6)
	Deficiencia de Vitamina B 12	Común	6 (1.4)
	Hiperhomocisteinemia	Común	5 (1.2)
Trastornos musculoesquelético y del tejido conectivo			
	Espasmo muscular	Común	5 (1.2)
	Dolor de cuello	Común	5 (1.2)
Trastornos del sistema nervioso			
	Discinesia	Muy común	42 (10.1)
	Enfermedad de Parkinson	Común	33 (7.9)
	Polineuropatía	Común	13 (3.1)
	Mareos	Común	11 (2.6)
	Distonía	Común	8 (1.9)
	Fenómeno on-off de conducta	Común	8 (1.9)
	Parestesia	Común	8 (1.9)
	Síncope	Común	7 (1.7)
	Cefalea	Común	6 (1.4)
	Somnolencia	Común	5 (1.2)
	Temblor	Común	5 (1.2)
Trastornos psiquiátricos			
	Insomnio	Común	27 (6.5)
	Alucinaciones	Común	24 (5.8)
	Ataques de sueño	Común	20 (4.8)
	Ansiedad	Común	17 (4.1)
	Depresión	Común	10 (2.4)
	Sueños anormales	Común	7 (1.7)
	Estado de confusión	Común	7 (1.7)
	Trastorno de sueño	Común	7 (1.7)
	Agitación	Común	5 (1.2)
	Comportamiento impulsivo	Común	5 (1.2)
	Trastorno psicótico	Común	5 (1.2)
Trastornos respiratorio, torácico y del mediastino			
	Dolor orofaríngeo	Común	20 (4.8)
	Disnea	Común	5 (1.2)
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo			
	Hiperhidrosis	Común	10 (2.4)

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Dermatitis de contacto	Común	5 (1.2)
Trastornos vasculares			
	Hipotensión ortostática	Común	21 (5.0)
	Hipotensión	Común	7 (1.7)
^a Muy común (mayor o igual a 10%); común (mayor o igual a 1% y menor a 10%)			

Se llevó a cabo un análisis de los pacientes quienes recibieron LCGI o gel de placebo a través de una Gastroyeyunostomía endoscópica percutánea (PEG-J), para obtener un resumen de las reacciones adversas relacionadas con el procedimiento y el dispositivo en todos los estudios, independientemente del diseño del estudio (doble ciego o etiqueta abierta).

Reacciones adversas relacionadas con el procedimiento y las relacionadas con el dispositivo en esta serie de análisis se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Resumen de las Reacciones Adversas Relacionadas al Procedimiento y al Dispositivo en Todos los Pacientes quienes fueron sometidos a Gastroyeyunostomía endoscópica percutánea (PEG-J, por sus siglas en inglés).

Sistema de clasificación de órganos	Término Preferido MedDRA	Frecuencia ^a	Número de Reacciones Adversas al Fármaco (N=395) n (%)
Trastornos gastrointestinales			
	Dolor abdominal	Muy común	125 (31.6)
	Neumoperitoneo	Común	24 (6.1)
	Molestia abdominal	Común	12 (3.0)
	Peritonitis	Común	12 (3.0)
	Dolor abdominal superior	Común	8 (2.0)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración			
	Complicaciones del implante del dispositivo	Muy común	155 (39.2)
	Dislocación del dispositivo	Común	9 (2.3)
	Oclusión del dispositivo	Común	5 (1.3)
Infecciones e infestaciones			
	Infección de la herida postoperatoria	Muy común	82 (20.8)
	Celulitis en el sitio de la incisión	Común	8 (2.0)
	Infección posterior al procedimiento	Común	7 (1.8)

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento			
	Dolor por el procedimiento	Muy común	96 (24.3)
	Eritema en el sitio de la incisión	Muy común	67 (17.0)
	Reacción en el sitio del procedimiento	Muy común	46 (11.6)
	Secreción posterior al procedimiento	Muy común	43 (10.9)
	Dolor en el sitio de incisión	Común	21 (5.3)
	Hemorragia posterior al procedimiento	Común	12 (3.0)
	Complicación gastrointestinal del estómago	Común	10 (2.5)
	Molestia posterior al procedimiento	Común	6 (1.5)
	Íleo postoperatorio	Común	4 (1.0)
	Complicación postoperatoria	Común	4 (1.0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
	Tejido de granulación excesivo	Muy común	71 (18.0)
a. Muy común (mayor o igual a 10%); común (mayor o igual a 1% y menor a 10%)			

La complicación de la inserción del dispositivo fue una reacción adversa común tanto por la NJ y el PEG-J. Esta reacción adversa se reportó con 1 o más de las siguientes

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reacciones adversas para el NJ: dolor orofaríngeo, distensión abdominal, dolor abdominal, molestia abdominal, dolor, irritación de la garganta, lesiones gastrointestinales, hemorragia esofágica, ansiedad, disfagia y vómitos. Para la PEG-J, esta reacción adversa fue reportada con 1 o más de las siguientes reacciones adversas: dolor abdominal, molestia abdominal, distensión abdominal, flatulencia o neumoperitoneo. Otras reacciones adversas no graves que se reportaron junto con la complicación de la inserción del dispositivo incluyen: malestar abdominal, dolor abdominal superior, úlcera duodenal, hemorragia por úlcera duodenal, duodenitis erosiva, gastritis erosiva, hemorragia gastrointestinal, peritonitis, neumoperitoneo, úlcera en el intestino delgado.

La dislocación del tubo intestinal hacia atrás en el estómago o una obstrucción en el dispositivo conduce a la reaparición de las fluctuaciones motoras.

Resultados de laboratorio: Se han observado las siguientes anomalías en pruebas de laboratorio en el tratamiento con levodopa/carbidopa y por tanto, deberán tenerse en cuenta al tratar a pacientes con LCGI: el aumento de nitrógeno ureico en sangre, fosfatasa alcalina, S-AST (GOT), S-ALT (GPT), LDH, bilirrubina, azúcar en sangre, creatinina, ácido úrico y prueba de Coombs positiva y los valores disminuidos de hemoglobina y del hematócrito. Se han reportado casos de leucocitos, bacterias y sangre en la orina. Levodopa/carbidopa y por lo tanto LCGI, pueden producir resultados falsos positivos cuando se utiliza una tira reactiva para la prueba de cetona urinaria; esta reacción no se altera si se lleva a ebullición la muestra de orina. El empleo de métodos que utilizan la glucosa oxidasa puede dar resultados falsos negativos para la glucosuria.

Experiencia postcomercialización – REACCIONES ADVERSAS

Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Se ha observado polineuropatía en pacientes tratados con combinaciones de levodopa/carbidopa, incluyendo LCGI. En algunos de estos pacientes, se han observado deficiencias del ácido fólico, de la vitamina B12 y la vitamina B6 y homocisteína elevada; la etiología de estas deficiencias de vitaminas no está clara. Se desconoce si existe una relación causal entre polineuropatía y el tratamiento con LCGI u otras combinaciones de levodopa/carbidopa.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las siguientes reacciones adversas adicionales (presentados en términos preferidos de MedDRA) han sido identificadas durante el uso postcomercialización de LCGI en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia, leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: reacción anafiláctica.

Trastornos del metabolismo y de nutrición: Aumento de peso.

Trastornos psiquiátricos: Suicidio completado, intento de suicidio, pesadillas, estado de ánimo eufórico, demencia, miedo, pensamiento anormal, desorientación, aumento de la libido, hipoestesia.

Trastornos del sistema nervioso: Ataxia, Alteración de la marcha, convulsiones.

Trastornos oculares: neuropatía óptica isquémica, visión borrosa, blefaroespasma, diplopía, glaucoma de ángulo estrecho .

Trastornos cardiacos: palpitaciones, ritmo cardiaco irregular.

Trastornos vasculares: Hipertensión, flebitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: disfonía, dolor de pecho, neumonía por aspiración, respiración anormal.

Trastornos gastrointestinales: Bezoar, colitis isquémica, perforación gástrica, isquemia gastrointestinal, obstrucción gastrointestinal, perforación gastrointestinal, invaginación intestinal, hemorragia del intestino delgado, isquemia del intestino delgado, perforación del intestino delgado, úlcera del intestino delgado, pancreatitis, disgeusia, hipersecreción salival, disfagia, bruxismo, hipo, glosodinia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Edema, urticaria, prurito, eritema, alopecia, rash, melanoma maligno.

Trastornos renales y urinarios: Cromaturia, retención urinaria, incontinencia urinaria, priapismo.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración: astenia, malestar general.

Las siguientes reacciones adversas (enumeradas en los términos preferidos de MedDRA) se han observado con los fármacos dopaminérgicos y podrían ocurrir con LCGI:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: agranulocitosis, anemia hemolítica.

Trastornos del sistema nervioso: Trismos, síndrome neuroléptico maligno.

Trastornos oculares: Síndrome de Horner, midriasis, crisis oculógiras.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Angioedema, Púrpura de Henoch-Schonlein.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos

No se han realizado estudios de interacción con LCGI. Las siguientes interacciones son conocidas por la combinación genérica de levodopa/carbidopa.

Se debe tener cuidado con la administración simultánea de LCGI con los siguientes medicamentos:

Antihipertensivos

Se ha producido hipotensión postural sintomática cuando se suman combinaciones de levodopa y un inhibidor de la descarboxilasa al tratamiento de pacientes que ya reciben antihipertensivos. Puede ser necesario un ajuste en la dosis del antihipertensivo.

Antidepresivos

En raras ocasiones se han reportado reacciones adversas, incluyendo hipertensión y discinesia, producidas por la administración simultánea de antidepresivos tricíclicos y preparaciones con carbidopa/levodopa.

Inhibidores de la COMT

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso simultáneo de inhibidores de la COMT (catecol-O-metiltransferasa) y LCGI puede aumentar la biodisponibilidad de la levodopa. La dosis de LCGI puede necesitar un ajuste.

Otros medicamentos

Antagonistas del receptor de la dopamina (algunos antipsicóticos, ej.: fenotiazinas, butirofenonas y risperidona y antieméticos, ej.; metoclopramida), benzodiacepinas, isoniazida, fenitoína y papaverina pueden reducir el efecto terapéutico de la levodopa. Los pacientes que toman estos medicamentos junto con LCGI deben ser observados cuidadosamente por la pérdida de respuesta terapéutica.

LCGI puede tomarse simultáneamente con la dosis recomendada de un inhibidor de la MAO, que sea selectivo para la MAO tipo B (por ejemplo, selegilina-HCl).

El uso concomitante de selegilina y levodopa/carbidopa se ha asociado con hipotensión ortostática grave.

La levodopa forma un quelato con el hierro en el tracto gastrointestinal que produce una menor absorción de la levodopa.

Como levodopa compite con determinados aminoácidos para el transporte a través de la pared intestinal, la absorción de la levodopa puede verse alterada en los pacientes con dieta rica en proteínas

Vía de administración:
Intestinal

Dosificación y Grupo etario:

La dosis total/diaria de LCGI se compone de tres dosis ajustadas individualmente: la dosis en bolo por la mañana, la dosis de mantenimiento continua y las dosis en bolo adicionales administradas en 16 horas aproximadamente. Los casetes del medicamento son para un único uso y no deben ser utilizados por más de 16 horas, aunque exista algún resto del medicamento. No vuelva a utilizar un casete abierto.

Al final del tiempo de almacenamiento, el gel podría llegar a ser de color ligeramente amarillo. Esto no influye en la concentración del fármaco o en el tratamiento.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis matutina:

La dosis matutina es una dosis de carga diaria individualizada administrada dentro de 10 a 30 minutos para lograr un nivel de dosis terapéutica.

Dosis continua de mantenimiento: La dosis continua de mantenimiento (DCM) se administra después de la dosis matutina y para el resto del periodo de infusión de 16 horas. La DCM está destinada a proporcionar una administración continua a una tasa constante durante el periodo de infusión.

Dosis en bolo extra: La bomba ofrece una función para administrar dosis adicionales para el paciente. Las dosis extras de LCGI se pueden utilizar para ayudar en la valoración y en la terapia estándar para atender las necesidades médicas inmediatas, tales como el rápido deterioro de la función motora. La función de la dosis adicional, es programada por el proveedor de atención médica y puede ser autoadministrada por el paciente durante todo el día. La bomba incluye una función de bloqueo para evitar ajustes accidentales. La dosis extra está personalizada para la administración del medicamento a cada paciente (consulte el manual de la bomba para obtener instrucciones detalladas). Si la necesidad de uso de la característica de dosis extra excede cinco al día, el médico debe considerar el aumento de la dosis continua de mantenimiento.

Después de la titulación inicial, correcciones adicionales de los ajustes de dosis pueden realizarse a lo largo del tiempo.

Tabla 1. Determinación de Dosis Diaria (Mañana, Continua y Extra)			
	Dosis Matutina	Dosis continua de mantenimiento (DCM)	Dosis Extra
General	Usualmente de 5 a 10 ml, correspondientes a 100 a 200 mg de levodopa y normalmente no excederá los 15 ml (levodopa 300 mg). La dosis matutina calculada debe aumentarse en 3 ml ^a para compensar el cebado del espacio muerto.	Puede oscilar de 1 a 10 ml/hora (20 a 200 mg levodopa/hora) y usualmente es de 2 a 6 ml / hora (40 a 120 mg levodopa/hora). En casos excepcionales puede ser necesario una dosis más alta	Usualmente 0.5 a 2.0 ml. En casos raros, puede ser necesaria una dosis más alta. Si hay la necesidad de una dosis extra que excedan cinco por día, el Médico debe considerar aumentar la dosis de mantenimiento.
Inicio del Tratamiento (Día)	Los pacientes no deben administrarse el equivalente	La DCM es ajustable en pasos de 0.1	Se puede administrar cada hora,

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1)	total de su dosis matutina oral de levodopa / carbidopa. La dosis matutina de LCGI ha de basarse en un porcentaje de la dosis oral de la mañana de levodopa / carbidopa del paciente. Dosis matutina de levodopa / carbidopa oral vs. Porcentaje de Dosis Dada como LCGI <table><tr><td>Si la dosis oral por la mañana es</td><td>LCGI l% dado</td></tr><tr><td>0-200 mg</td><td>80%</td></tr><tr><td>201-399 mg</td><td>70 %</td></tr><tr><td>Mayor o igual a 400 mg</td><td>60 %</td></tr></table>	Si la dosis oral por la mañana es	LCGI l% dado	0-200 mg	80%	201-399 mg	70 %	Mayor o igual a 400 mg	60 %	ml/hora (2 mg / hora). <u>Cálculo:</u> Dosis del día anterior menos la dosis matutina = A mg, Dividir A mg por 20 mg/mL = B mL Dividir B ml por 16 horas = C ml/hora C x 0.9 = D ml/hora tasa de infusión	comenzando con dosis de 1 ml.
Si la dosis oral por la mañana es	LCGI l% dado										
0-200 mg	80%										
201-399 mg	70 %										
Mayor o igual a 400 mg	60 %										
Día 2 hasta el periodo de titulación (la titulación generalmente toma de 4 a 7 días	La dosis matutina puede ser ajustada conforme sea necesario basado en la respuesta del paciente a la dosis diaria matutina del día anterior.	Última tasa de infusión del día anterior La DCM es ajustable en pasos de 0.1 ml/hora (2 mg/hora).	Se puede dar cada hora, comenzando con una dosis de 1 ml.								
Periodo de dosis diaria estable	Una vez establecida la dosis efectiva matutina, no es necesario hacer ajustes adicionales.	Mantener la última tasa de infusión del día anterior	Se puede dar cada 2 horas conforme sea necesario (usualmente establecido entre 0.5 a 2 ml por uso)								

^a La cantidad puede variar dependiendo de la sonda utilizada.

^a La cantidad puede variar dependiendo de la sonda utilizada.

Si medicamento está justificado se puede administrar LCGI durante la noche.

Monitorización del tratamiento: Un deterioro súbito en la respuesta al tratamiento con fluctuaciones motoras recurrentes debería dar lugar a la sospecha que la parte distal de la sonda se ha desplazado desde el duodeno/yeyuno hacia el estómago. La ubicación de la sonda se debe determinar por medio de rayos X y el extremo de la sonda deberá volver a colocarse en el duodeno/yeyuno.

Población pediátrica



La salud
es de todos

Minsalud

La seguridad de LCGI en pacientes menores de 18 años aún no ha sido establecida y su uso en pacientes menores de 18 años no es recomendable.

Población geriátrica

Existe una considerable experiencia en el uso de levodopa/carbidopa en pacientes de edad avanzada. Las recomendaciones de dosificación indicadas con anterioridad reflejan los datos clínicos derivados de esta experiencia.

Ajuste de la Dosis por Insuficiencia Renal y Hepática

No hay estudios sobre la farmacocinética de carbidopa y levodopa en pacientes con insuficiencia renal o hepática. La dosificación con LCGI se individualiza por titulación a efecto óptimo (el cual corresponde a las exposiciones plasmáticas de carbidopa y levodopa optimizadas de forma individual); por lo tanto, los efectos potenciales de la insuficiencia hepática o renal en la exposición con levodopa y carbidopa son indirectamente contabilizados para la valoración de la dosis. Ajuste de la dosis se debe realizar con precaución en los pacientes con insuficiencia renal o hepática graves.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181235309
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181235309

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

Composición: Cada 100mL contiene 2 g de Levodopa + 0,5 g de Carbidopa Monohidrato

Forma farmacéutica: Gel intestinal

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Tratamiento de la enfermedad de Parkinson en estado avanzado con fluctuaciones motoras graves e hiper/discinesia cuando las combinaciones de los medicamentos disponibles para el Parkinson no han proporcionado resultados satisfactorios

Contraindicaciones:

Los inhibidores de la MAO no selectivos y los inhibidores selectivos de la MAO de tipo A están contraindicados para su uso con LCGI. Estos inhibidores se deben suspender por lo menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con LCGI. LCGI puede ser administrado de forma concomitante con la dosis recomendada por el fabricante de un inhibidor de la MAO con selectividad por la MAO tipo B (por ejemplo, clorhidrato de selegilina).

LCGI está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la levodopa, carbidopa o cualquiera de los excipientes.

LCGI está contraindicado en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

Debido a que la levodopa puede activar un melanoma maligno, LCGI no debe utilizarse en pacientes con lesiones en la piel que sean sospechosas o con antecedentes de melanoma.

Precauciones y advertencias:

La terapia con LCGI debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular o pulmonar grave, asma bronquial, enfermedades renales, enfermedades hepáticas o endocrinas o con antecedentes de úlcera péptica.

En pacientes con antecedentes de infarto de miocardio que tienen arritmias nodales auriculares o ventriculares residuales, la función cardíaca debe ser monitorizada con especial cuidado durante el período de ajustes iniciales de la dosis.

Todos los pacientes tratados con LCGI se deben monitorizar para observar si se desarrollan cambios mentales, depresión con tendencias suicidas y otros cambios mentales graves. Los pacientes con psicosis previa o actual deben tratarse con precaución.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración concomitante de antipsicóticos con propiedades bloqueadoras del receptor de dopamina, especialmente los antagonistas del receptor D2, se debe realizar con precaución, y el paciente deberá ser observado cuidadosamente por la pérdida del efecto antiparkinsoniano o empeoramiento de los síntomas parkinsonianos.

Los pacientes con glaucoma crónico de ángulo abierto deben ser tratados con LCGI con precaución, siempre que la presión intraocular esté bien controlada y el paciente esté controlado cuidadosamente por los cambios en la presión intraocular durante la terapia.

La Levodopa ha sido asociada con somnolencia y episodios de sueño súbito en pacientes con la enfermedad de Parkinson, por tanto, se debe tener precaución cuando se conduce y se opera maquinaria.

Se ha informado sobre un conjunto de síntomas parecido al síndrome neuroléptico maligno (SNM), incluyendo rigidez muscular, aumento de la temperatura corporal, cambios mentales (ej.: agitación, confusión, coma) y aumento de la creatina fosfoquinasa sérica cuando la terapia con los medicamentos antiparkinsonianos ha sido interrumpida bruscamente. En los pacientes con enfermedad de Parkinson han sido raras las ocasiones en las que se ha observado la rabdomiólisis secundaria al síndrome neuroléptico maligno o discinesias graves. Por lo tanto, los pacientes deben ser observados cuidadosamente cuando se reduzca o suspenda bruscamente la dosis de combinaciones de levodopa/carbidopa y especialmente si el paciente está recibiendo antipsicóticos.

Se han notificado casos de pacientes que experimentaron un impulso intenso por los juegos de azar, aumento de los impulsos sexuales y otros deseos intensos, y la incapacidad de controlar estos impulsos mientras toma uno o más de los medicamentos que aumentan el tono dopaminérgico central y que se utilizan generalmente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, incluyendo LCGI. Aunque no se ha demostrado que los medicamentos causaron estos eventos, se observó que estos impulsos se detuvieron en algunos casos cuando la dosis se redujo o se discontinuó la medicación. Los prescriptores deben preguntar al paciente sobre el aumento o nuevo deseo por los juegos de azar; el aumento de los impulsos sexuales u otros impulsos mientras está tomando LCGI. Los médicos deben considerar reducción de la dosis o

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



suspender el medicamento si el paciente desarrolla tales impulsos mientras toma LCGI.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen un mayor riesgo de desarrollar melanoma que la población en general. No está claro si el aumento del riesgo observado fue debido a la enfermedad de Parkinson o de otros factores, tales como los medicamentos utilizados para tratar la enfermedad de Parkinson. Por lo tanto, a los pacientes y los proveedores de salud se les recomienda vigilar de forma regular si hay aparición de melanomas al utilizar LCGI para cualquier indicación. Lo ideal sería que los exámenes periódicos de la piel se realicen por personas debidamente calificadas (por ejemplo, los dermatólogos).

La dosis de LCGI puede necesitar ser ajustada de manera decreciente para evitar discinesias inducidas por levodopa.

Se recomienda la evaluación regular de la insuficiencia hepática, hematopoyética, cardiovascular y renal durante el tratamiento prolongado con LCGI.

Cirugía previa en la parte superior del abdomen puede conducir a la dificultad en la realización de gastrostomía o yeyunostomía.

Las complicaciones reportadas en los estudios clínicos incluyen bezoar, íleo, erosión/úlceras en el lugar del implante, hemorragia intestinal, isquemia intestinal, obstrucción intestinal, perforación intestinal, intususcepción, pancreatitis, peritonitis, neumoperitoneo y la infección de la herida postoperatoria. El dolor abdominal puede ser un síntoma de las complicaciones mencionadas anteriormente. Algunos acontecimientos pueden dar lugar a consecuencias graves, como la cirugía y/o muerte. Los pacientes deben comunicarle a su médico si se observa cualquiera de los síntomas asociados con los eventos anteriores.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas que se producen con frecuencia con LCGI incluyen dolor abdominal, complicaciones por la inserción del dispositivo, discinesia, tejido de granulación excesivo, eritema en el sitio de la incisión, náuseas, infección de la herida postoperatoria, secreción posterior al procedimiento, dolor causado por el procedimiento y reacción en el lugar del procedimiento. La

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mayoría de estas reacciones adversas se observaron al inicio de los estudios, después del procedimiento de una gastrostomía endoscópica percutánea y se produjeron durante los primeros 28 días.

Ensayos clínicos – REACCIONES ADVERSAS

La seguridad de LCGI se comparó con la formulación oral estándar de levodopa/carbidopa (100 mg/25 mg) en un total de 71 pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada quienes participaron en un estudio activo controlado, aleatorizado, doble ciego, con doble simulación, con una duración de 12 semanas. Se recopiló información adicional de seguridad en un estudio de etiqueta abierta, de 12 meses en 354 pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada y estudios de extensión de etiqueta abierta.

Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco en los pacientes que recibieron LCGI en todos los estudios, independientemente del diseño del estudio (doble ciego o de etiqueta abierta), se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Resumen de las Reacciones Adversas Relacionadas al Medicamento (Excluyendo las Reacciones Adversas Asociadas al Dispositivo y al Procedimiento) en Todos los Pacientes quienes recibieron LCGI			
Sistema de clasificación de órganos	Término Preferido MedDRA	Frecuencia ^a	Número de Reacciones Adversas al Fármaco (N=416) n (%)
Trastornos gastrointestinales			
	Náusea	Muy común	50 (12.0)
	Constipación	Común	41 (9.9)
	Vómitos	Común	28 (6.7)
	Distensión abdominal	Común	19 (4.6)
	Dispepsia	Común	15 (3.6)
	Flatulencia	Común	13 (3.1)
	Diarrea	Común	11 (2.6)
	Boca seca	Común	7 (1.7)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración			
	Fatiga	Común	6 (1.4)
	Dolor	Común	6 (1.4)
Lesión, intoxicación y complicaciones del			

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



procedimiento			
	Caída	Común	27 (6.5)
Investigaciones			
	Disminución de peso	Común	40 (9.6)
	Aumento de homocisteína en sangre	Común	29 (7.0)
	Disminución de Vitamina B6	Común	28 (6.7)
	Aumento del nivel de aminoácido	Común	7 (1.7)
	Disminución de Vitamina B12	Común	5 (1.2)
Trastornos metabólicos y de nutrición			
	Disminución del apetito	Común	16 (3.8)
	Deficiencia de Vitamina B6	Común	15 (3.6)
	Deficiencia de Vitamina B12	Común	6 (1.4)
	Hiperhomocisteinemia	Común	5 (1.2)
Trastornos musculoesquelético y del tejido conectivo			
	Espasmo muscular	Común	5 (1.2)
	Dolor de cuello	Común	5 (1.2)
Trastornos del sistema nervioso			
	Discinesia	Muy común	42 (10.1)
	Enfermedad de Parkinson	Común	33 (7.9)
	Polineuropatía	Común	13 (3.1)
	Mareos	Común	11 (2.6)
	Distonía	Común	8 (1.9)
	Fenómeno on-off de conducta	Común	8 (1.9)
	Parestesia	Común	8 (1.9)
	Síncope	Común	7 (1.7)
	Cefalea	Común	6 (1.4)
	Somnolencia	Común	5 (1.2)
	Temblor	Común	5 (1.2)
Trastornos psiquiátricos			
	Insomnio	Común	27 (6.5)
	Alucinaciones	Común	24 (5.8)

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Ataques de sueño	Común	20 (4.8)
	Ansiedad	Común	17 (4.1)
	Depresión	Común	10 (2.4)
	Sueños anormales	Común	7 (1.7)
	Estado de confusión	Común	7 (1.7)
	Trastorno de sueño	Común	7 (1.7)
	Agitación	Común	5 (1.2)
	Comportamiento impulsivo	Común	5 (1.2)
	Trastorno psicótico	Común	5 (1.2)
Trastornos respiratorio, torácico y del mediastino			
	Dolor orofaríngeo	Común	20 (4.8)
	Disnea	Común	5 (1.2)
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo			
	Hiperhidrosis	Común	10 (2.4)
	Dermatitis de contacto	Común	5 (1.2)
Trastornos vasculares			
	Hipotensión ortostática	Común	21 (5.0)
	Hipotensión	Común	7 (1.7)
^a Muy común (mayor o igual a 10%); común (mayor o igual a 1% y menor a 10%)			

Se llevó a cabo un análisis de los pacientes quienes recibieron LCGI o gel de placebo a través de una Gastroyeyunostomía endoscópica percutánea (PEG-J), para obtener un resumen de las reacciones adversas relacionadas con el procedimiento y el dispositivo en todos los estudios, independientemente del diseño del estudio (doble ciego o etiqueta abierta).

Reacciones adversas relacionadas con el procedimiento y las relacionadas con el dispositivo en esta serie de análisis se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Resumen de las Reacciones Adversas Relacionadas al Procedimiento y al Dispositivo en Todos los Pacientes quienes fueron sometidos a Gastroyeyunostomía endoscópica percutánea (PEG-J, por sus siglas en inglés).

Sistema de clasificación de órganos	Término Preferido MedDRA	Frecuencia^a	Número de Reacciones Adversas al Fármaco (N=395) n (%)
Trastornos gastrointestinales			

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Dolor abdominal	Muy común	125 (31.6)
	Neumoperitoneo	Común	24 (6.1)
	Molestia abdominal	Común	12 (3.0)
	Peritonitis	Común	12 (3.0)
	Dolor abdominal superior	Común	8 (2.0)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración			
	Complicaciones del implante del dispositivo	Muy común	155 (39.2)
	Dislocación del dispositivo	Común	9 (2.3)
	Oclusión del dispositivo	Común	5 (1.3)
Infecciones e infestaciones			
	Infección de la herida postoperatoria	Muy común	82 (20.8)
	Celulitis en el sitio de la incisión	Común	8 (2.0)
	Infección posterior al procedimiento	Común	7 (1.8)
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento			
	Dolor por el procedimiento	Muy común	96 (24.3)
	Eritema en el sitio de la incisión	Muy común	67 (17.0)
	Reacción en el sitio del procedimiento	Muy común	46 (11.6)
	Secreción posterior al procedimiento	Muy común	43 (10.9)
	Dolor en el sitio de incisión	Común	21 (5.3)
	Hemorragia posterior al procedimiento	Común	12 (3.0)
	Complicación gastrointestinal del estómago	Común	10 (2.5)

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Molestia posterior al procedimiento	Común	6 (1.5)
	Íleo postoperatorio	Común	4 (1.0)
	Complicación postoperatoria	Común	4 (1.0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
	Tejido de granulación excesivo	Muy común	71 (18.0)
^a . Muy común (mayor o igual a 10%); común (mayor o igual a 1% y menor a 10%)			

La complicación de la inserción del dispositivo fue una reacción adversa común tanto por la NJ y el PEG-J. Esta reacción adversa se reportó con 1 o más de las siguientes reacciones adversas para el NJ: dolor orofaríngeo, distensión abdominal, dolor abdominal, molestia abdominal, dolor, irritación de la garganta, lesiones gastrointestinales, hemorragia esofágica, ansiedad, disfagia y vómitos. Para la PEG-J, esta reacción adversa fue reportada con 1 o más de las siguientes reacciones adversas: dolor abdominal, molestia abdominal, distensión abdominal, flatulencia o neumoperitoneo. Otras reacciones adversas no graves que se reportaron junto con la complicación de la inserción del dispositivo incluyen: malestar abdominal, dolor abdominal superior, úlcera duodenal, hemorragia por úlcera duodenal, duodenitis erosiva, gastritis erosiva, hemorragia gastrointestinal, peritonitis, neumoperitoneo, úlcera en el intestino delgado.

La dislocación del tubo intestinal hacia atrás en el estómago o una obstrucción en el dispositivo conduce a la reaparición de las fluctuaciones motoras.

Resultados de laboratorio: Se han observado las siguientes anormalidades en pruebas de laboratorio en el tratamiento con levodopa/carbidopa y por tanto, deberán tenerse en cuenta al tratar a pacientes con LCGI: el aumento de nitrógeno ureico en sangre, fosfatasas alcalinas, S-AST (GOT), S-ALT (GPT), LDH, bilirrubina, azúcar en sangre, creatinina, ácido úrico y prueba de Coombs

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



positiva y los valores disminuidos de hemoglobina y del hematócrito. Se han reportado casos de leucocitos, bacterias y sangre en la orina. Levodopa/carbidopa y por lo tanto LCGI, pueden producir resultados falsos positivos cuando se utiliza una tira reactiva para la prueba de cetona urinaria; esta reacción no se altera si se lleva a ebullición la muestra de orina. El empleo de métodos que utilizan la glucosa oxidasa puede dar resultados falsos negativos para la glucosuria.

Experiencia postcomercialización – REACCIONES ADVERSAS

Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Se ha observado polineuropatía en pacientes tratados con combinaciones de levodopa/carbidopa, incluyendo LCGI. En algunos de estos pacientes, se han observado deficiencias del ácido fólico, de la vitamina B12 y la vitamina B6 y homocisteína elevada; la etiología de estas deficiencias de vitaminas no está clara. Se desconoce si existe una relación causal entre polineuropatía y el tratamiento con LCGI u otras combinaciones de levodopa/carbidopa.

Las siguientes reacciones adversas adicionales (presentados en términos preferidos de MedDRA) han sido identificadas durante el uso postcomercialización de LCGI en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia, leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: reacción anafiláctica.

Trastornos del metabolismo y de nutrición: Aumento de peso.

Trastornos psiquiátricos: Suicidio completado, intento de suicidio, pesadillas, estado de ánimo eufórico, demencia, miedo, pensamiento anormal, desorientación, aumento de la libido, hipoestesia.

Trastornos del sistema nervioso: Ataxia, Alteración de la marcha, convulsiones.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos oculares: neuropatía óptica isquémica, visión borrosa, blefaroespasma, diplopía, glaucoma de ángulo estrecho .

Trastornos cardíacos: palpitaciones, ritmo cardíaco irregular.

Trastornos vasculares: Hipertensión, flebitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: disfonía, dolor de pecho, neumonía por aspiración, respiración anormal.

Trastornos gastrointestinales: Bezoar, colitis isquémica, perforación gástrica, isquemia gastrointestinal, obstrucción gastrointestinal, perforación gastrointestinal, invaginación intestinal, hemorragia del intestino delgado, isquemia del intestino delgado, perforación del intestino delgado, úlcera del intestino delgado, pancreatitis, disgeusia, hipersecreción salival, disfagia, bruxismo, hipo, glosodinia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Edema, urticaria, prurito, eritema, alopecia, rash, melanoma maligno.

Trastornos renales y urinarios: Cromaturia, retención urinaria, incontinencia urinaria, priapismo.

Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración: astenia, malestar general.

Las siguientes reacciones adversas (enumeradas en los términos preferidos de MedDRA) se han observado con los fármacos dopaminérgicos y podrían ocurrir con LCGI:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: agranulocitosis, anemia hemolítica.

Trastornos del sistema nervioso: Trismos, síndrome neuroléptico maligno.

Trastornos oculares: Síndrome de Horner, midriasis, crisis oculógiras.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Angioedema, Púrpura de Henoch-Schonlein.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos

No se han realizado estudios de interacción con LCGI. Las siguientes interacciones son conocidas por la combinación genérica de levodopa/carbidopa.

Se debe tener cuidado con la administración simultánea de LCGI con los siguientes medicamentos:

Antihipertensivos

Se ha producido hipotensión postural sintomática cuando se suman combinaciones de levodopa y un inhibidor de la descarboxilasa al tratamiento de pacientes que ya reciben antihipertensivos. Puede ser necesario un ajuste en la dosis del antihipertensivo.

Antidepresivos

En raras ocasiones se han reportado reacciones adversas, incluyendo hipertensión y discinesia, producidas por la administración simultánea de antidepresivos tricíclicos y preparaciones con carbidopa/levodopa.

Inhibidores de la COMT

El uso simultáneo de inhibidores de la COMT (catecol-O-metiltransferasa) y LCGI puede aumentar la biodisponibilidad de la levodopa. La dosis de LCGI puede necesitar un ajuste.

Otros medicamentos

Antagonistas del receptor de la dopamina (algunos antipsicóticos, ej.: fenotiazinas, butirofenonas y risperidona y antieméticos, ej.: metoclopramida), benzodiacepinas, isoniazida, fenitoína y papaverina pueden reducir el efecto terapéutico de la levodopa. Los pacientes que toman estos medicamentos junto con LCGI deben ser observados cuidadosamente por la pérdida de respuesta terapéutica.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



LCGI puede tomarse simultáneamente con la dosis recomendada de un inhibidor de la MAO, que sea selectivo para la MAO tipo B (por ejemplo, selegilina-HCl).

El uso concomitante de selegilina y levodopa/carbidopa se ha asociado con hipotensión ortostática grave.

La levodopa forma un quelato con el hierro en el tracto gastrointestinal que produce una menor absorción de la levodopa.

Como levodopa compite con determinados aminoácidos para el transporte a través de la pared intestinal, la absorción de la levodopa puede verse alterada en los pacientes con dieta rica en proteínas

**Vía de administración:
Intestinal**

Dosificación y Grupo etario:

La dosis total/diaria de LCGI se compone de tres dosis ajustadas individualmente: la dosis en bolo por la mañana, la dosis de mantenimiento continua y las dosis en bolo adicionales administradas en 16 horas aproximadamente. Los casetes del medicamento son para un único uso y no deben ser utilizados por más de 16 horas, aunque exista algún resto del medicamento. No vuelva a utilizar un casete abierto.

Al final del tiempo de almacenamiento, el gel podría llegar a ser de color ligeramente amarillo. Esto no influye en la concentración del fármaco o en el tratamiento.

Dosis matutina:

La dosis matutina es una dosis de carga diaria individualizada administrada dentro de 10 a 30 minutos para lograr un nivel de dosis terapéutica.

Dosis continua de mantenimiento: La dosis continua de mantenimiento (DCM) se administra después de la dosis matutina y para el resto del periodo de infusión de 16 horas. La DCM está destinada a proporcionar una administración continua a una tasa constante durante el periodo de infusión.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis en bolo extra: La bomba ofrece una función para administrar dosis adicionales para el paciente. Las dosis extras de LCGI se pueden utilizar para ayudar en la valoración y en la terapia estándar para atender las necesidades médicas inmediatas, tales como el rápido deterioro de la función motora. La función de la dosis adicional, es programada por el proveedor de atención médica y puede ser autoadministrada por el paciente durante todo el día. La bomba incluye una función de bloqueo para evitar ajustes accidentales. La dosis extra está personalizada para la administración del medicamento a cada paciente (consulte el manual de la bomba para obtener instrucciones detalladas). Si la necesidad de uso de la característica de dosis extra excede cinco al día, el médico debe considerar el aumento de la dosis continua de mantenimiento.

Después de la titulación inicial, correcciones adicionales de los ajustes de dosis pueden realizarse a lo largo del tiempo.

Tabla 1. Determinación de Dosis Diaria (Mañana, Continua y Extra)

	Dosis Matutina	Dosis continua de mantenimiento (DCM)	Dosis Extra
General	Usualmente de 5 a 10 ml, correspondientes a 100 a 200 mg de levodopa y normalmente no excederá los 15 ml (levodopa 300 mg). La dosis matutina calculada debe aumentarse en 3 ml ^a para compensar el cebado del espacio muerto.	Puede oscilar de 1 a 10 ml/hora (20 a 200 mg levodopa/hora) y usualmente es de 2 a 6 ml / hora (40 a 120 mg levodopa/hora). En casos excepcionales puede ser necesario una dosis más alta	Usualmente 0.5 a 2.0 ml. En casos raros, puede ser necesaria una dosis más alta. Si hay la necesidad de una dosis extra que excedan cinco por día, el Médico debe considerar aumentar la dosis de mantenimiento.
Inicio del Tratamiento (Día 1)	Los pacientes no deben administrarse el equivalente total de su dosis matutina oral de levodopa / carbidopa. La dosis matutina de LCGI ha de basarse en un porcentaje de la dosis oral de la mañana de levodopa / carbidopa del paciente. Dosis matutina de levodopa / carbidopa oral vs. Porcentaje	La DCM es ajustable en pasos de 0.1 ml/hora (2 mg / hora). <u>Cálculo:</u> Dosis del día anterior menos la dosis matutina = A mg, Dividir A mg por 20 mg/mL = B mL	Se puede administrar cada hora, comenzando con dosis de 1 ml.

Acta No. 06 de 2019 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	de Dosis Dada como LCGI		Dividir B ml por 16 horas = C ml/hora C x 0.9 = D ml/hora tasa de infusión	
	Si la dosis oral por la mañana es	LCG I% dado		
	0-200 mg	80%		
	201-399 mg	70 %		
	Mayor o igual a 400 mg	60 %		
Día 2 hasta el periodo de titulación (la titulación generalmente toma de 4 a 7 días	La dosis matutina puede ser ajustada conforme sea necesario basado en la respuesta del paciente a la dosis diaria matutina del día anterior.		Última tasa de infusión del día anterior La DCM es ajustable en pasos de 0.1 ml/hora (2 mg/hora).	Se puede dar cada hora, comenzando con una dosis de 1 ml.
Periodo de dosis diaria estable	Una vez establecida la dosis efectiva matutina, no es necesario hacer ajustes adicionales.		Mantener la última tasa de infusión del día anterior	Se puede dar cada 2 horas conforme sea necesario (usualmente establecido entre 0.5 a 2 ml por uso)
^a La cantidad puede variar dependiendo de la sonda utilizada.				

Si medicamento está justificado se puede administrar LCGI durante la noche.

Monitorización del tratamiento: Un deterioro súbito en la respuesta al tratamiento con fluctuaciones motoras recurrentes debería dar lugar a la sospecha que la parte distal de la sonda se ha desplazado desde el duodeno/yeyuno hacia el estómago. La ubicación de la sonda se debe determinar por medio de rayos X y el extremo de la sonda deberá volver a colocarse en el duodeno/yeyuno.

Población pediátrica

La seguridad de LCGI en pacientes menores de 18 años aún no ha sido establecida y su uso en pacientes menores de 18 años no es recomendable.

Población geriátrica

Existe una considerable experiencia en el uso de levodopa/carbidopa en pacientes de edad avanzada. Las recomendaciones de dosificación indicadas con anterioridad reflejan los datos clínicos derivados de esta experiencia.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ajuste de la Dosis por Insuficiencia Renal y Hepática

No hay estudios sobre la farmacocinética de carbidopa y levodopa en pacientes con insuficiencia renal o hepática. La dosificación con LCGI se individualiza por titulación a efecto óptimo (el cual corresponde a las exposiciones plasmáticas de carbidopa y levodopa optimizadas de forma individual); por lo tanto, los efectos potenciales de la insuficiencia hepática o renal en la exposición con levodopa y carbidopa son indirectamente contabilizados para la valoración de la dosis. Ajuste de la dosis se debe realizar con precaución en los pacientes con insuficiencia renal o hepática graves.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.13.0.0.N20

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto allegado mediante radicado No. 20181235309 y la Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181235309

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

3.1.5.4 VITAMINA D3 (COLECALCIFEROL) 1000 UI. TABLETAS
RECUBIERTAS.
VITAMINA D3 (COLECALCIFEROL) 2000 UI. TABLETAS
RECUBIERTAS.
VITAMINA D3 (COLECALCIFEROL) 1000 UI.
VITAMINA D3 (COLECALCIFEROL) 2000 UI.

Expediente : 20155510
Radicado : 20181253867
Fecha : 11/12/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada presentación contiene vitamina D3 (Colecalciferol) 1000 UI
Cada presentación contiene vitamina D3 (Colecalciferol) 2000 UI

Forma farmacéutica:
Tableta Recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de las deficiencias orgánicas de Vitamina D.

Prevención de las fracturas osteoporóticas y reducción de la pérdida ósea post menopáusica

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.
- Hipercalcemia y/o hipercalcemia.
- Hipervitaminosis D.
- Enfermedad hepática aguda.
- Presencia de calcificaciones metastásicas.
- Administrarse con precaución en el embarazo ni durante el periodo de lactancia.
- Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis o insuficiencia renal.

Precauciones y advertencias:

- Es recomendable evitar su uso en pacientes con cáncer de endometrio o seno.
- Administrar con precaución en pacientes con HTA, trastornos hepáticos, trastornos renales, diabetes mellitus, migraña severa, lupus eritematoso sistémico. Se deberá hacer vigilancia estricta de función renal, cardíaca y glucosa en pacientes con las enfermedades correspondientes de base.
- Administrar con precaución en pacientes recibiendo tratamiento para enfermedad cardiovascular (ver sección de interacciones medicamentosas – glucósidos cardíacos, incluyendo digitálicos)
- Suspender el tratamiento en caso de presentarse ictericia o deterioro de la función hepática, aumento de la presión arterial o cefalea tipo migrañosa.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La vitamina D debe ser utilizada con precaución en pacientes con deterioro de la función renal y se debe monitorizar su efecto sobre los niveles de calcio y fosfato. Debe tenerse en cuenta el riesgo de calcificaciones en tejidos blandos.
- La vitamina D debe prescribirse con precaución en pacientes con Sarcoidosis debido a un posible aumento de la forma activa del colecalciferol, también deben monitorizarse los niveles de calcio en suero y orina.
- No hay evidencia clara sobre la relación entre suplementación con vitamina D y la aparición de cálculos renales, aunque dicha relación es plausible especialmente en pacientes que se haga suplementación simultánea con calcio.
- El contenido de la vitamina D (1000 o 2000 UI) debe ser considerado cuando se prescriban otros productos medicinales que contengan vitamina D o cuando se realice una suplementación alimentaria con vitamina D.
- El metabolito de la vitamina D puede ingresar a la circulación fetal y puede ser excretada a través de la leche materna, por lo que debe administrarse con precaución en el embarazo ni en la lactancia.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas generalmente están asociadas con la sobredosis de vitamina D, lo cual conlleva a un aumento en los niveles de calcio en plasma. Estas se describen como poco frecuentes ($>1/1000$ a $<1/100$), tales como la hipercalcemia e hipercalcemia y reacciones raras ($>1/10000$ a $<1/1000$) como desórdenes subcutáneos y relacionados con la piel como prurito, rash y urticaria; y desórdenes gastrointestinales como constipación, náuseas, dolor abdominal y diarrea. Finalmente se describen desórdenes del sistema inmune de frecuencia desconocida, los cuales están relacionados con reacciones de hipersensibilidad como angioedema y edema laríngeo.

Interacciones:

- El uso concomitante de antiepilépticos (Fenitoína, barbitúricos), glucocorticoides y otros medicamentos inductores de enzimas hepáticas, pueden reducir el efecto de la Vitamina D3 mediante su inactivación metabólica, aumentando sus requerimientos.
- La administración de Vitamina D3 puede aumentar el riesgo de toxicidad por digitálicos u otros glucósidos cardíacos, precipitando la aparición de arritmias

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cardíacas. En estos casos se requieren controles electrocardiográficos y monitorización médica estricta.

- La absorción gastrointestinal de Vitamina D3 puede reducirse por el tratamiento simultáneo con resinas intercambiadoras de iones como la Colestiramina, hidrocloreto de Colestipol, Orlistat, o algunos laxantes como el aceite de Parafina.
- Algunos agentes citotóxicos como la Actinomicina y los antifúngicos imidazólicos interfieren con la actividad de la Vitamina D3 inhibiendo la conversión de 25- hidroxivitamina D a 1,25 dihidroxivitamina D, mediante la enzima renal 25-hidroxivitaminaD-1-hidroxilasa.
- La interacción con antiácidos que contengan magnesio puede producir hipermagnesemia en pacientes con diálisis crónica.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Administración y Posología:

La pauta de administración de la Vitamina D3 1000 / 2000 UI oral es una o dos tabletas al día, preferiblemente a la misma hora con la cena. Se debe ingerir la tableta entera, no se debe masticar.

En caso de olvido de una dosis, se deberá tomar lo más pronto posible.

Vitamina D3 1000 y 2000 UI, tratamiento oral, debe conservarse en contenedor perfectamente cerrado, en un lugar seco y a temperatura ambiente hasta 30° C.

Mantener fuera del alcance de los niños; si es ingerido, contacte inmediatamente con su médico.

Grupo etario: Hombres y Mujeres mayores de 12 años

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva forma farmacéutica
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181253867

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora solicita al interesado información o justificación de las ventajas o la necesidad de la dosificación diaria frente a las alternativas con regímenes posológicos de más de 1 mes.

3.1.5.5 PANCREATINA 150MG/SIMETICONA 80MG/ LEVOSULPIRIDA 25MG

Expediente : 20155615
Radicado : 20181255312
Fecha : 12/12/2018
Interesado : Tecnoquímicas S.A.

Composición:

Cada Cápsula Dura contiene microgránulos de Pancreatina equivalentes a Pancreatina 150 mg más polvo granulado equivalente a Simeticona 80 mg, Levosulpirida 25 mg

Forma farmacéutica:

Cápsula Dura

Indicaciones:

Está indicado en el tratamiento de la dispepsia funcional

Contraindicaciones:

Está contraindicado en embarazo y lactancia, pacientes con hipersensibilidad o intolerancia a cualquiera de los componentes del medicamento, pacientes con historia de epilepsia, pacientes con estados maníacos y/o fase maníaca en psicosis maníaco depresiva. No debe administrarse cuando la estimulación de la motilidad gastrointestinal esté producida por hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforaciones. Está contraindicado en pacientes con feocromocitoma debido a que la administración del medicamento puede causar una crisis hipertensiva (esta crisis hipertensiva puede controlarse con Fentolamina). No debe administrarse a pacientes con mastopatía maligna.

Precauciones y advertencias:

Es un producto de exclusiva prescripción médica, por lo cual su venta y utilización requiere fórmula médica. Se debe evitar el consumo de alcohol simultáneamente con este fármaco. Los efectos sobre la motilidad gástrica pueden ser antagonizados por

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fármacos de acción anticolinérgica, narcótica y analgésica. Se debe tener especial precaución en caso de administrar junto con fármacos que interfieran con el sistema dopaminérgico, debido a que pueden aparecer reacciones adversas. Se debe evitar conducir vehículos o utilizar maquinaria que requieran una atención especial. Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad de Parkinson y en pacientes con hiperprolactinemia, adenomas de hipófisis o galactorrea de etiología no clara. Igualmente en pacientes con enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal, retención urinaria e hipertiroidismo. Debido a que la pancreatina puede inhibir la absorción de ácido fólico, de acuerdo con el criterio médico se recomienda realizar monitorización de los niveles de folatos.

Reacciones adversas:

Levosulpiride:

Las reacciones adversas notificadas entre el 1 % y el 10 % son:

- Trastornos del sistema nervioso: somnolencia, sedación
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: molestia en mama, trastorno menstrual, galactorrea, ginecomastia.

Aunque poco frecuentes ($<1/1.000$, $<1/100$), y por el propio mecanismo de acción antidopaminérgico, puede observarse:

- Prolactina elevada en sangre, aunque sus manifestaciones clínicas asociadas (ginecomastia, galactorrea, trastorno menstrual) se manifiestan ocasionalmente. Estos efectos son reversibles tras la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

Las reacciones adversas notificadas de los pacientes con una frecuencia $>10\%$ son:

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: ronquera.
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, hipersecreción salival, estreñimiento.
- Exploraciones complementarias: peso aumentado
- Trastornos psiquiátricos: insomnio
- Trastornos del oído y del laberinto: vértigo
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: fatiga

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pancreatina:

Órgano-Sistema	Muy frecuente > 1/10	Frecuente > 1/100 a < 1/10	Poco frecuente > 1/1000 a < 1/100	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal*	Náuseas, vómitos, estreñimiento, distensión abdominal, diarrea*		Estenosis ileocecales y de intestino grueso (colonopatía fibrosante)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Rash	
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad (reacciones anafilácticas)

* Los trastornos gastrointestinales están asociados principalmente con la enfermedad subyacente.

Interacciones:

Antagonista de los receptores H₂ de la histamina (por ejemplo, cimetidina): Disminuye la inactivación de la actividad enzimática.

Antiácidos y Sucralfato: El primero disminuye la inactivación actividad enzimática. El segundo puede disminuir la absorción del fármaco desde el intestino. Por lo tanto, estos medicamentos no deben tomarse junto con Pancreatina/Simeticona/Levosulpiride. Debe haber un intervalo de tiempo mínimo 2 horas entre los dos medicamentos.

Medicamentos antihipertensivos: el uso concomitante puede aumentar el efecto hipotensor visto con la droga.

Anticolinérgicos: aumento de la incidencia de efectos secundarios anticolinérgicos.

Atomoxetina, antiarrítmicos, terfenadina, cloroquina, quinina, cisaprida y Drogas causar hipopotasemia (corticosteroides, laxantes, diuréticos como furosemida): intervalo QT prolongado, especialmente con el uso concurrente de las drogas mencionadas.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Adultos: Una cápsula tres veces al día antes de las comidas.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

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

Composición:

Cada Cápsula Dura contiene microgránulos de Pancreatina equivalentes a Pancreatina 150 mg más polvo granulado equivalente a Simeticona 80 mg, Levosulpirida 25 mg

Forma farmacéutica: Cápsula Dura

Indicaciones:

Está indicado en el tratamiento de la dispepsia funcional

Contraindicaciones:

Está contraindicado en embarazo y lactancia, pacientes con hipersensibilidad o intolerancia a cualquiera de los componentes del medicamento, pacientes con historia de epilepsia, pacientes con estados maníacos y/o fase maníaca en psicosis maníaco depresiva. No debe administrarse cuando la estimulación de la motilidad gastrointestinal esté producida por hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforaciones. Está contraindicado en pacientes con feocromocitoma debido a que la administración del medicamento puede causar una crisis hipertensiva (esta crisis hipertensiva puede controlarse con Fentolamina). No debe administrarse a pacientes con mastopatía maligna.

Precauciones y advertencias:

Es un producto de exclusiva prescripción médica, por lo cual su venta y utilización requiere fórmula médica. Se debe evitar el consumo de alcohol simultáneamente con este fármaco. Los efectos sobre la motilidad gástrica pueden ser antagonizados por fármacos de acción anticolinérgica, narcótica y

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





analgésica. Se debe tener especial precaución en caso de administrar junto con fármacos que interfieran con el sistema dopaminérgico, debido a que pueden aparecer reacciones adversas. Se debe evitar conducir vehículos o utilizar maquinaria que requieran una atención especial. Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad de Parkinson y en pacientes con hiperprolactinemia, adenomas de hipófisis o galactorrea de etiología no clara. Igualmente en pacientes con enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal, retención urinaria e hipertiroidismo. Debido a que la pancreatina puede inhibir la absorción de ácido fólico, de acuerdo con el criterio médico se recomienda realizar monitorización de los niveles de folatos.

Reacciones adversas:

Levosulpiride:

Las reacciones adversas notificadas entre el 1 % y el 10 % son:

- Trastornos del sistema nervioso: somnolencia, sedación
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: molestia en mama, trastorno menstrual, galactorrea, ginecomastia.

Aunque poco frecuentes ($<1/1.000$, $<1/100$), y por el propio mecanismo de acción antidopaminérgico, puede observarse:

- Prolactina elevada en sangre, aunque sus manifestaciones clínicas asociadas (ginecomastia, galactorrea, trastorno menstrual) se manifiestan ocasionalmente. Estos efectos son reversibles tras la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

Las reacciones adversas notificadas de los pacientes con una frecuencia $>10\%$ son:

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: ronquera.
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, hipersecreción salival, estreñimiento.
- Exploraciones complementarias: peso aumentado
- Trastornos psiquiátricos: insomnio
- Trastornos del oído y del laberinto: vértigo
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: fatiga

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pancreatina:

Órgano-Sistema	Muy frecuente > 1/10	Frecuente > 1/100 a < 1/10	Poco frecuente > 1/1000 a < 1/100	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal*	Náuseas, vómitos, estreñimiento, distensión abdominal, diarrea*		Estenosis ileocecales y de intestino grueso (colonopatía fibrosante)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Rash	
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad (reacciones anafilácticas)

* Los trastornos gastrointestinales están asociados principalmente con la enfermedad subyacente.

Interacciones:

Antagonista de los receptores H2 de la histamina (por ejemplo, cimetidina):
Disminuye la inactivación de la actividad enzimática.

Antiácidos y Sucralfato: El primero disminuye la inactivación actividad enzimática. El segundo puede disminuir la absorción del fármaco desde el intestino. Por lo tanto, estos medicamentos no deben tomarse junto con Pancreatina/Simeticona/Levosulpiride. Debe haber un intervalo de tiempo mínimo 2 horas entre los dos medicamentos.

Medicamentos antihipertensivos: el uso concomitante puede aumentar el efecto hipotensor visto con la droga.

Anticolinérgicos: aumento de la incidencia de efectos secundarios anticolinérgicos.

Atomoxetina, antiarrítmicos, terfenadina, cloroquina, quinina, cisaprida y Drogas causar hipopotasemia (corticosteroides, laxantes, diuréticos como furosemida): intervalo QT prolongado, especialmente con el uso concurrente de las drogas mencionadas.

Vía de administración:
Oral

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Dosificación y Grupo etario:

Adultos: Una cápsula tres veces al día antes de las comidas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.1.4.0.N20

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

3.1.6. EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUEVA CONCENTRACIÓN

3.1.6.1 GENTAL® 2G/52.6ML SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN

Expediente : 20155016

Radicado : 20181246315

Fecha : 30/11/2018

Interesado : Al Pharma S.A.

Composición:

1mL de Gemcitabina Solución Concentrada para Infusión contiene Gemcitabina Clorhidrato, equivalente a 38mg de Gemcitabina (2 g/52.6 mL).

Forma farmacéutica:

Solución Inyectable

Indicaciones:

Tratamiento del cáncer de vejiga metastásico o localmente avanzado en combinación con cisplatino; tratamiento de pacientes con Adenocarcinoma del páncreas en metástasis o localmente avanzada; en combinación con cisplatino, está indicada como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzada o metastásico (NSCLC); en el tratamiento de pacientes con carcinoma epitelial de ovario con metástasis o localmente avanzado, en combinación con Carboplatino en pacientes con recaída de un intervalo sin recurrencia de la enfermedad de al menos 6 meses después del tratamiento con

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



platino; La gemcitabina, en combinación con paclitaxel, está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama no resecable, localmente recurrente o metastásico que ha recaído después de Quimioterapia adyuvante / neoadyuvante. La quimioterapia previa debería haber incluido una antraciclina, a menos de que esté clínicamente contraindicado.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o a alguno de los excipientes de la formulación.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de uso:

Se ha demostrado que la prolongación del tiempo de infusión y el aumento de la frecuencia de dosificación aumenta la toxicidad.

Toxicidad hematológica: La gemcitabina puede suprimir la función de la médula ósea como se manifiesta por la leucopenia.

Trombocitopenia y anemia:

Los pacientes que reciben gemcitabina deben controlarse antes de cada dosis para detectar plaquetas, Recuentos de leucocitos y granulocitos. La suspensión o modificación de la terapia debe ser considerada cuando se detecta una depresión de la médula ósea inducida por fármacos. Sin embargo, la mielosupresión es de corta duración y por lo general no produce una reducción de la dosis y raramente en discontinuación de la misma.

Los recuentos de sangre periférica pueden continuar deteriorándose después de la administración de gemcitabina. En pacientes con alteración de la función de la médula ósea, el tratamiento debe empezar con cautela. Al igual que con otros tratamientos citotóxicos, el riesgo de médula ósea acumulada debe considerarse la supresión cuando el tratamiento con gemcitabina se administra junto con otros fármacos citotóxicos.

Insuficiencia Hepática y Renal:

Gemcitabina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o con función renal deteriorada, ya que no hay información suficiente de estudios clínicos para permitir recomendación de dosis clara para esta población de pacientes.

La administración de gemcitabina en pacientes con metástasis hepáticas concurrentes o una preexistente historial médico de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede llevar a la exacerbación de la Insuficiencia hepática subyacente.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La evaluación de laboratorio de la función renal y hepática (incluidas las pruebas virológicas) debe ser realizada periódicamente.

Radioterapia concomitante: La Radioterapia concomitante (administrada en conjunto o con ≤ 7 días de diferencia): se ha notificado toxicidad

Vacunas en vivo: La vacuna contra la fiebre amarilla y otras vacunas vivas atenuadas no se recomiendan en pacientes tratados con gemcitabina.

Sistema nervioso:

Se ha informado en pacientes con Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (PRES) consecuencias en pacientes que reciben gemcitabina como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Hipertensión aguda y actividad convulsiva fueron reportadas en pacientes con este síndrome aunque otros síntomas como dolor de cabeza, letargo, confusión y ceguera también pueden estar presentes. La gemcitabina debe suspenderse permanentemente y deben ser llevados a cabo medidas de apoyo, incluyendo control de la terapia de la presión arterial y anticonvulsiones si se desarrolla PRES durante la terapia.

Cardiovascular:

Debido al riesgo de trastornos cardíacos y/o vasculares con gemcitabina, debe tenerse especial cuidado con pacientes que presenten antecedentes de eventos cardiovasculares.

Síndrome de Fuga Capilar:

El Síndrome de Fuga Capilar se ha notificado en pacientes que recibieron gemcitabina sola o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Esta condición es tratable si se reconoce precozmente y se maneja de manera apropiada, pero casos fatales han sido reportados. La condición implica hiperpermeabilidad capilar sistémica durante el cual el fluido y las proteínas el espacio intravascular se filtran hacia el intersticio. Las características clínicas incluyen edema generalizado, aumento de peso, hipoalbuminemia, Hipotensión severa, insuficiencia renal aguda y edema pulmonar.

La gemcitabina debe ser discontinuada y se deberán tomar medidas de apoyo si se desarrolla el síndrome de fuga capilar durante la terapia. El síndrome de fuga capilar puede ocurrir en ciclos posteriores y se ha asociado en la literatura con síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos Pulmonares:

A veces graves (como edema pulmonar, neumonitis intersticial o síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) se han notificado en Asociación con la terapia con gemcitabina. La etiología de estos efectos es desconocida. Si tales efectos se desarrollan, se debe considerar la interrupción del tratamiento temprano con gemcitabina. El uso de medidas de cuidado de apoyo puede ayudar a mejorar la condición.

Renal:

Síndrome urémico hemolítico: Los hallazgos clínicos compatibles con el síndrome urémico hemolítico (SUH) fueron raramente informados (datos posteriores a la comercialización) en pacientes que recibieron gemcitabina. Este Síndrome, es un trastorno potencialmente mortal, por lo que a los primeros signos de cualquier evidencia de anemia hemolítica microangiopática, como la caída rápida de la hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación de bilirrubina sérica, Creatinina en suero, nitrógeno ureico en sangre, o LDH deberá ser suspendida la Gemcitabina. La insuficiencia renal puede no ser reversible por lo que se debe interrumpir el tratamiento y la diálisis.

Fertilidad:

En estudios de fertilidad, la gemcitabina causó hipospermatogénesis en ratones machos. Por lo tanto, a los hombres que están siendo tratados con gemcitabina se les aconseja no ser padres de un niño hasta 6 meses después del tratamiento y deberá buscar más consejos sobre la crioconservación del esperma antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad debido a la terapia con gemcitabina.

Sodio:

Gemcitabina 200 mg Concentrado de solución para infusión contiene un máximo de 2.4 mg Sodio (<1mmol) por vial.

Gemcitabina 1 g Solución Concentrada para Infusión contiene un máximo de 12.1 mg Sodio (<1 mmol) por vial.

Gemcitabina 2 Solución Concentrada para Infusión contiene un máximo de 24.2 mg de Sodio por vial.

Esto debe tenerse en cuenta para los pacientes con una dieta controlada en sodio.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

Embarazo:

No hay datos adecuados sobre el uso de gemcitabina en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Basado en los resultados

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de estudios y el mecanismo de acción de la gemcitabina en animales, esta sustancia no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Debe aconsejarse a las mujeres que no embaracen durante el tratamiento con gemcitabina y advertir a su médico de cabecera inmediatamente, si esto ocurre después de todo.

Amamantamiento

No se sabe si la gemcitabina se excreta en la leche materna pero los efectos adversos sobre el niño lactante no pueden ser excluidos. La lactancia debe interrumpirse durante la terapia de gemcitabina.

Fertilidad:

En estudios de fertilidad, la gemcitabina causó hipospermatogénesis en ratones machos. Por lo tanto, a los hombres que están siendo tratados con gemcitabina se les aconseja no ser padres de un niño hasta 6 meses después del tratamiento y deberá buscar más consejos sobre la crioconservación del esperma antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad debido a la terapia con gemcitabina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, sin embargo, se ha informado que la gemcitabina causa somnolencia de leve a moderada, especialmente en combinación con el consumo de alcohol. Los pacientes deben ser advertidos al momento de conducir o manejar maquinaria, hasta que se establezca que no se vuelven somnolientos.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas a los medicamentos más comúnmente informadas asociadas con la el tratamiento con gemcitabina incluye: náuseas con o sin vómitos, transaminasas hepáticas elevadas (AST / ALT) y fosfatasa alcalina, reportada en aproximadamente el 60% de los pacientes; proteinuria y hematuria reportada en aproximadamente el 50% de los pacientes; disnea reportada en 10-40% de los pacientes (mayor incidencia en pacientes con cáncer de pulmón); erupciones alérgicas en la piel se producen en aproximadamente el 25% de los pacientes y están asociados con picazón en el 10% de los pacientes.

La frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas se ven afectadas por la dosis, la velocidad de infusión e intervalos entre dosis. Las reacciones adversas limitantes de la dosis son reducciones en el recuento de trombocitos, leucocitos y granulocitos.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Datos de ensayos clínicos:

Las frecuencias se definen como: Muy comunes ($\geq 1 / 10$), Comunes ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1 / 1000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1/1000$), Muy Raras ($< 1 / 10.000$).

La siguiente tabla de efectos indeseables y frecuencias se basa en datos de ensayos clínicos dentro de cada agrupación de frecuencias, los efectos indeseables se presentan en orden de Seriedad decreciente.

Clase de Órganos	Agrupación de frecuencia
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Muy común: Leucopenia (Neutropenia Grado 3 = 19.3%; Grado 4 = 6%). La supresión de la médula ósea suele ser de leve a moderada y en su mayoría afecta el recuento de granulocitos; Trombocitopenia y Anemia Común: Neutropenia febril Muy raro: Trombocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raro: Reacción Anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Común: Anorexia
Trastornos del sistema nervioso	Común: Dolor de cabeza, insomnio y Somnolencia Poco común: Accidente cerebrovascular Muy raro: Síndrome de encefalopatía reversible posterior
Trastornos cardiacos	Poco común: Arritmias, predominantemente supraventriculares e insuficiencia cardiaca Raro: Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Raro: Signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena, hipotensión Muy raro: Síndrome de fuga capilar
Desórdenes Respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy común: Disnea: generalmente leve y pasa rápidamente sin tratamiento Común: Tos y rinitis Poco común: Neumonitis intersticial y Broncoespasmo: Generalmente leve y transitorio, pero puede requerir tratamiento parenteral Raro: Edema pulmonar y Síndrome de dificultad respiratoria en adultos
Trastornos Gastrointestinales	Muy común: Vómitos y Náuseas Común: Diarrea, Estomatitis, ulceración de la boca, y Estreñimiento Muy raro: Colitis isquémica
Trastornos hepatobiliares	Muy común: Elevación de las transaminasas hepáticas (AST y ALT) y alcalina fosfatasa

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Común: Aumento de la bilirrubina Poco común: Hepatotoxicidad grave, incluyendo insuficiencia hepática y muerte. Raro: Aumento de gamma-glutamyl Transferasa (GGT)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común: Erupción cutánea alérgica frecuentemente asociada con prurito, Alopecia Común: Comezón y sudoración Raro: Reacciones cutáneas severas, incluyendo descamación y piel bullosa. Erupciones, Ulceración, Vesícula y dolor en la formación, escalado Muy raro: Necrosis epidérmica tóxica y Síndrome de Stevens-Johnson
Desórdenes del Tejido musculoesquelético y conectivo	Común: Dolor de espalda y Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy común: Hematuria y proteinuria leve Poco común: Insuficiencia renal y Síndrome urémico hemolítico
Trastornos generales y en el sitio de administración	Muy común: Síntomas parecidos a la influenza: los síntomas más comunes son fiebre, Dolor de cabeza, escalofríos, mialgias, astenia y anorexia. Tos, rinitis, Malestar, transpiración y dificultades para dormir, Edema / edema periférico, incluido el edema facial. El edema es generalmente reversible después de suspender el tratamiento. Común: Fiebre, Astenia y escalofríos Raro: Reacciones en el lugar de inyección - principalmente de naturaleza leve
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones en procedimientos	Raro: Toxicidad por radiación y Recuperación de la radiación

Uso combinado en cáncer de mama: La frecuencia de toxicidades hematológicas de grado 3 y 4, particularmente neutropenia aumenta cuando se usa gemcitabina en combinación con paclitaxel. Sin embargo, el aumento en estas reacciones adversas no se asocia con una mayor incidencia de infecciones o acontecimientos hemorrágicos. La fatiga y la neutropenia febril ocurren con mayor frecuencia cuando la gemcitabina se usa en combinación con paclitaxel. La fatiga, que no se asocia con anemia, generalmente se resuelve después del primer ciclo.

Eventos Adversos Grados 3 y 4 Paclitaxel versus gemcitabina + paclitaxel				
	Número de Pacientes (%)			
	Brazo Paclitaxel (N=259)		Brazo Gemcitabina + Paclitaxel (N=262)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Laboratorio				
Anemia	5 (1.9)	1 (0.4)	15 (5.7)	3 (1.1)
Trombocitopenia	0	0	14 (5.3)	1 (0.4)
Neutropenia	11 (4.2)	17 (6.6)*	82 (31.3)	45 (17.2)*
No de Laboratorio				
Neutropenia Febril	3 (1.2)	0	12 (4.6)	1(0.4)
Fatiga	3 (1.2)	1 (0.4)	15 (5.7)	2 (0.8)
Diarrea	5 (1.9)	0	8 (3.1)	0
Neuropatía Motora	2 (0.8)	0	6 (2.3)	1 (0.4)
Neuropatía Sensorial	9 (3.5)	0	14 (5.3)	1 (0.4)

*La neutropenia de grado 4 que duró más de 7 días ocurrió en el 12.6% de los pacientes en el brazo combinado y 5.0% de pacientes en el brazo de paclitaxel.

Uso combinado en Cáncer de Vejiga:

Eventos Adversos Grados 3 y 4 MVAC* versus Gemcitabina + cisplatino				
	Número de Pacientes (%)			
	Brazo MVAC (N=196)		Brazo Gemcitabina + Cisplatino (N=200)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
No de Laboratorio				
Nausea y Vómito	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Diarrea	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infección	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Estomatitis	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

* Metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino

Uso combinado en cáncer de ovario:

Eventos Adversos Grados 3 y 4 Carboplatino versus Gemcitabina + Carboplatino				
	Número de Pacientes (%)			
	Brazo Carboplatino (N=174)		Brazo Gemcitabina + Carboplatino (N=175)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	10(5.7)	4 (2.3)	39 (22.3)	9 (5.1)
Neutropenia	19(10.9)	2(1.1)	73(41.7)	50 (28.6)
Trombocitopenia	18(10.3)	2(1.1)	53(30.3)	8 (4.6)



La salud
es de todos

Minsalud

Leucopenia	11(6.3)	1(0.6)	84(48.0)	9 (5.1)
No de Laboratorio				
Hemorragia	0(0.0)	0(0.0)	3(1.8)	0
Neutropenia Febril	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)	0
Infección sin Neutropenia	0(0.0)	0(0.0)	0	1(0.6)

La neuropatía sensorial también fue más frecuente en el brazo de combinación que con el agente único Carboplatino en la notificación de sospechas de reacciones adversas.

La notificación de sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento es importante. Permite el seguimiento continuo del balance beneficio/riesgo del medicamento. Los profesionales de la salud deben informar cualquier sospecha de reacciones adversas a través del esquema de la tarjeta amarilla: www.mhra.gov.uk/yellowcard

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción específicos

Vía de administración:

No se han realizado estudios de interacción específicos

Dosificación y Grupo etario:

Gemcitabina solo debe ser recetada por un médico cualificado en el uso de quimioterapia contra el cáncer

Posología recomendada:

Cáncer de vejiga

Uso combinado

La dosis recomendada para gemcitabina es de 1,000mg / m², dada por 30- infusión minuto. La dosis debe administrarse en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con cisplatino. Cisplatino se administra en un dosis recomendada de 70 mg /m² el día 1 después de la gemcitabina o el día 2 de cada ciclo de 28 días. Este ciclo de 4 semanas se repite. Dosificación reducción con cada ciclo o dentro de un ciclo se puede aplicar en función del grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Cáncer de páncreas

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1,000 mg / m², dada por 30- infusión intravenosa minuciosa. Esto debe repetirse una vez a la semana para subir a 7

Acta No. 06 de 2019 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(t) 2948700

www.invima.gov.co





semanas seguido de una semana de descanso. Los ciclos posteriores deben consistir de inyecciones una vez por semana durante 3 semanas consecutivas de cada 4 semanas. La reducción de la dosis con cada ciclo o dentro de un ciclo se puede aplicar basada sobre el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Monoterapia

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1,000 mg / m², dada por 30- infusión intravenosa minuciosa. Esto debe repetirse una vez por semana durante 3 semanas, seguido de un período de descanso de 1 semana. Este ciclo de 4 semanas es entonces repetido. La reducción de la dosis con cada ciclo o dentro de un ciclo puede ser aplicado en función del grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Uso combinado

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1.250 mg / m² de superficie corporal área administrada como una infusión intravenosa de 30 minutos en los días 1 y 8 de la ciclo de tratamiento (21 días). Reducción de dosis con cada ciclo o dentro de un ciclo puede aplicarse en función del grado de toxicidad experimentado por el paciente. El cisplatino se ha utilizado a dosis entre 75-100 mg /m² una vez cada 3 semanas.

Cáncer de mama

Uso combinado

Gemcitabina, en combinación con paclitaxel, se recomienda utilizar paclitaxel (175mg/m²) administrado el día 1 durante aproximadamente 3 horas como una infusión intravenosa, seguida de gemcitabina (1.250mg/m²) como una infusión intravenosa de 30 minutos en los días 1 y 8 de cada 21 días ciclo. Se puede aplicar una reducción de la dosis con cada ciclo o dentro de un ciclo basado en el grado de toxicidad experimentado por el paciente. Pacientes debe tener un recuento absoluto de granulocitos de al menos 1.500 (x 10⁶ / l) antes a la iniciación de la combinación de gemcitabina + paclitaxel.

Cáncer de ovarios

Uso combinado

Gemcitabina, en combinación con carboplatino, se recomienda utilizar gemcitabina 1,000mg/m² administrada los días 1 y 8 de cada 21 días ciclo como una infusión intravenosa de 30 minutos. Después de gemcitabina, carboplatino se dará en el día 1 de acuerdo con un área objetivo bajo curva (AUC) de 4,0 mg /mlmin. La reducción de la dosis con cada ciclo o dentro de un ciclo puede aplicarse según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Monitoreo de toxicidad y modificación de la dosis debido a la toxicidad modificación de la dosis debido a toxicidad no hematológica.

Examen físico periódico y controles de la función renal y hepática debe hacerse para detectar toxicidad no hematológica. Reducción de la dosis con cada ciclo o dentro de un ciclo se puede aplicar en función del grado de toxicidad experimentada por el paciente. En general, para severos (Grado 3 o 4) toxicidad no hematológica, excepto náuseas /vómitos, terapia con gemcitabina debe ser retenida o disminuida dependiendo de la juicio del médico tratante. Las dosis deben ser retenidas hasta la toxicidad se ha resuelto, en opinión del médico.

Para el ajuste de la dosis de cisplatino, carboplatino y paclitaxel en terapia combinada, consulte el Resumen correspondiente de características de producto.

Modificación de la dosis debido a toxicidad hematológica

Inicio de un ciclo

Para todas las indicaciones, el paciente debe ser monitoreado antes de cada dosis para conteos de plaquetas y granulocitos. Los pacientes deben tener un absoluto recuento de granulocitos de al menos 1.500 ($\times 10^6 / l$) y recuento de plaquetas de 100.000 ($\times 10^6 / l$) antes del inicio de un ciclo.

Dentro de un ciclo

Se deben realizar modificaciones de dosis de gemcitabina dentro de un ciclo de acuerdo

con las siguientes tablas:

Modificación de dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para cáncer de vejiga, NSCLC y cáncer de páncreas, administrado en monoterapia o en combinación con cisplatino			
Conteo absoluto de granulocitos ($\times 10^6 / l$)		Recuento de plaquetas ($\times 10^6 / l$)	Porcentaje de dosis estándar de Gemcitabina para inyección (%)
>1000	y	>100.000	100
500 - 1000	o	50.000 – 100.000	75
<500	o	< 50.000	Dosis Omitida*

*El tratamiento omitido no se restablecerá dentro de un ciclo antes del el recuento absoluto de granulocitos alcanza al menos 500 ($\times 10^6 / l$) y la plaqueta el recuento llega a 50.000 ($\times 10^6 / l$).

La modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de ovario, dada en combinación con carboplatino		
Conteo absoluto de granulocitos ($\times 10^6 / l$)	Recuento de plaquetas ($\times 10^6 / l$)	Porcentaje de dosis estándar de

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



			Gemcitabina para inyección (%)
≥ 1200	y	$> 75,000$	100
$1,000 - < 1,200$	o	$50,000 - 75,000$	75
$700 - < 1,000$	Y	$\geq 50,000$	50
< 700	o	$< 50,000$	Dosis Omitida*

*El tratamiento omitido no se restablecerá dentro de un ciclo. El tratamiento comience el Día 1 del próximo ciclo una vez que el recuento absoluto de granulocitos alcanza al menos 1.500 ($\times 10^6 / l$) y el recuento de plaquetas alcanza los 100.000 ($\times 10^6 / l$).

Modificación de dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para cáncer de vejiga, NSCLC y cáncer de páncreas, administrado en monoterapia o en combinación con cisplatino			
Conteo absoluto de granulocitos ($\times 10^6 / l$)		Recuento de plaquetas ($\times 10^6 / l$)	Porcentaje de dosis estándar de Gemcitabina para inyección (%)
> 1.500	y	$\geq 100,000$	100
$1,000 - 1,500$	o	$75,000 - 100,000$	50
< 1.000	o	$< 75,000$	Dosis Omitida*

*El tratamiento omitido no se restablecerá dentro de un ciclo. El tratamiento comience el Día 1 del próximo ciclo una vez que el recuento absoluto de granulocitos alcanza al menos 1.500 ($\times 10^6 / l$) y el recuento de plaquetas alcanza los 100.000 ($\times 10^6 / l$).

Modificaciones de dosis debidas a toxicidad hematológica en ciclos posteriores para todas las indicaciones

La dosis de gemcitabina debe reducirse al 75% del ciclo original dosis de inicio, en el caso de las siguientes toxicidades hematológicas:

- ☐ Recuento absoluto de granulocitos $< 500 \times 10^6 / l$ durante más de 5 días
- ☐ Recuento absoluto de granulocitos $< 100 \times 10^6 / l$ durante más de 3 días
- ☐ Neutropenia febril
- ☐ Plaquetas $< 25,000 \times 10 / l$
- ☐ Retraso del ciclo de más de 1 semana debido a la toxicidad

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radiado No. 20181246315

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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

Composición: 1mL de Gemcitabina Solución Concentrada para Infusión contiene Gemcitabina Clorhidrato, equivalente a 38mg de Gemcitabina (2 g/52.6 mL).

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Tratamiento del cáncer de vejiga metastásico o localmente avanzado en combinación con cisplatino; tratamiento de pacientes con Adenocarcinoma del páncreas en metástasis o localmente avanzada; en combinación con cisplatino, está indicada como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzada o metastásico (NSCLC); en el tratamiento de pacientes con carcinoma epitelial de ovario con metástasis o localmente avanzado, en combinación con Carboplatino en pacientes con recaída de un intervalo sin recurrencia de la enfermedad de al menos 6 meses después del tratamiento con platino; La gemcitabina, en combinación con paclitaxel, está indicada para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama no resecable, localmente recurrente o metastásico que ha recaído después de Quimioterapia adyuvante / neoadyuvante. La quimioterapia previa debería haber incluido una antraciclina, a menos de que esté clínicamente contraindicado.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o a alguno de los excipientes de la formulación.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de uso:

Se ha demostrado que la prolongación del tiempo de infusión y el aumento de la frecuencia de dosificación aumenta la toxicidad.

Toxicidad hematológica: La gemcitabina puede suprimir la función de la médula ósea como se manifiesta por la leucopenia.

Trombocitopenia y anemia:

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes que reciben gemcitabina deben controlarse antes de cada dosis para detectar plaquetas, Recuentos de leucocitos y granulocitos. La suspensión o modificación de la terapia debe ser considerada cuando se detecta una depresión de la médula ósea inducida por fármacos. Sin embargo, la mielosupresión es de corta duración y por lo general no produce una reducción de la dosis y raramente en discontinuación de la misma.

Los recuentos de sangre periférica pueden continuar deteriorándose después de la administración de gemcitabina. En pacientes con alteración de la función de la médula ósea, el tratamiento debe empezar con cautela. Al igual que con otros tratamientos citotóxicos, el riesgo de médula ósea acumulada debe considerarse la supresión cuando el tratamiento con gemcitabina se administra junto con otros fármacos citotóxicos.

Insuficiencia Hepática y Renal:

Gemcitabina debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o con función renal deteriorada, ya que no hay información suficiente de estudios clínicos para permitir recomendación de dosis clara para esta población de pacientes.

La administración de gemcitabina en pacientes con metástasis hepáticas concurrentes o una preexistente historial médico de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede llevar a la exacerbación de la Insuficiencia hepática subyacente.

La evaluación de laboratorio de la función renal y hepática (incluidas las pruebas virológicas) debe ser realizada periódicamente.

Radioterapia concomitante: La Radioterapia concomitante (administrada en conjunto o con ≤ 7 días de diferencia): se ha notificado toxicidad

Vacunas en vivo: La vacuna contra la fiebre amarilla y otras vacunas vivas atenuadas no se recomiendan en pacientes tratados con gemcitabina.

Sistema nervioso:

Se ha informado en pacientes con Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (PRES) consecuencias en pacientes que reciben gemcitabina como agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Hipertensión aguda y actividad convulsiva fueron reportadas en pacientes con este síndrome aunque otros síntomas como dolor de cabeza, letargo, confusión

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y ceguera también pueden estar presentes. La gemcitabina debe suspenderse permanentemente y deben ser llevados a cabo medidas de apoyo, incluyendo control de la terapia de la presión arterial y anticonvulsiones si se desarrolla PRES durante la terapia.

Cardiovascular:

Debido al riesgo de trastornos cardíacos y/o vasculares con gemcitabina, debe tenerse especial cuidado con pacientes que presenten antecedentes de eventos cardiovasculares.

Síndrome de Fuga Capilar:

El Síndrome de Fuga Capilar se ha notificado en pacientes que recibieron gemcitabina sola o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Esta condición es tratable si se reconoce precozmente y se maneja de manera apropiada, pero casos fatales han sido reportados. La condición implica hiperpermeabilidad capilar sistémica durante el cual el fluido y las proteínas el espacio intravascular se filtran hacia el intersticio. Las características clínicas incluyen edema generalizado, aumento de peso, hipoalbuminemia, Hipotensión severa, insuficiencia renal aguda y edema pulmonar.

La gemcitabina debe ser descontinuada y se deberán tomar medidas de apoyo si se desarrolla el síndrome de fuga capilar durante la terapia. El síndrome de fuga capilar puede ocurrir en ciclos posteriores y se ha asociado en la literatura con síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

Efectos Pulmonares:

A veces graves (como edema pulmonar, neumonitis intersticial o síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) se han notificado en Asociación con la terapia con gemcitabina. La etiología de estos efectos es desconocida. Si tales efectos se desarrollan, se debe considerar la interrupción del tratamiento temprano con gemcitabina. El uso de medidas de cuidado de apoyo puede ayudar a mejorar la condición.

Renal:

Síndrome urémico hemolítico: Los hallazgos clínicos compatibles con el síndrome urémico hemolítico (SUH) fueron raramente informados (datos posteriores a la comercialización) en pacientes que recibieron gemcitabina. Este Síndrome, es un trastorno potencialmente mortal, por lo que a los primeros signos de cualquier evidencia de anemia hemolítica microangiopática, como la caída rápida de la hemoglobina con trombocitopenia concomitante, elevación

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de bilirrubina sérica, Creatinina en suero, nitrógeno ureico en sangre, o LDH deberá ser suspendida la Gemcitabina. La insuficiencia renal puede no ser reversible por lo que se debe interrumpir el tratamiento y la diálisis.

Fertilidad:

En estudios de fertilidad, la gemcitabina causó hipospermatogénesis en ratones machos. Por lo tanto, a los hombres que están siendo tratados con gemcitabina se les aconseja no ser padres de un niño hasta 6 meses después del tratamiento y deberá buscar más consejos sobre la crioconservación del espermatozoides antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad debido a la terapia con gemcitabina.

Sodio:

Gemcitabina 200 mg Concentrado de solución para infusión contiene un máximo de 2.4 mg Sodio (<1mmol) por vial.

Gemcitabina 1 g Solución Concentrada para Infusión contiene un máximo de 12.1 mg Sodio (<1 mmol) por vial.

Gemcitabina 2 Solución Concentrada para Infusión contiene un máximo de 24.2 mg de Sodio por vial.

Esto debe tenerse en cuenta para los pacientes con una dieta controlada en sodio.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

Embarazo:

No hay datos adecuados sobre el uso de gemcitabina en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Basado en los resultados de estudios y el mecanismo de acción de la gemcitabina en animales, esta sustancia no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Debe aconsejarse a las mujeres que no embaracen durante el tratamiento con gemcitabina y advertir a su médico de cabecera inmediatamente, si esto ocurre después de todo.

Amamantamiento

No se sabe si la gemcitabina se excreta en la leche materna pero los efectos adversos sobre el niño lactante no pueden ser excluidos. La lactancia debe interrumpirse durante la terapia de gemcitabina.

Fertilidad:

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios de fertilidad, la gemcitabina causó hipospermatogénesis en ratones machos. Por lo tanto, a los hombres que están siendo tratados con gemcitabina se les aconseja no ser padres de un niño hasta 6 meses después del tratamiento y deberá buscar más consejos sobre la crioconservación del espermatozoides antes del tratamiento debido a la posibilidad de infertilidad debido a la terapia con gemcitabina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, sin embargo, se ha informado que la gemcitabina causa somnolencia de leve a moderada, especialmente en combinación con el consumo de alcohol. Los pacientes deben ser advertidos al momento de conducir o manejar maquinaria, hasta que se establezca que no se vuelven somnolientos.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas a los medicamentos más comúnmente informadas asociadas con el tratamiento con gemcitabina incluye: náuseas con o sin vómitos, transaminasas hepáticas elevadas (AST / ALT) y fosfatasa alcalina, reportada en aproximadamente el 60% de los pacientes; proteinuria y hematuria reportada en aproximadamente el 50% de los pacientes; disnea reportada en 10-40% de los pacientes (mayor incidencia en pacientes con cáncer de pulmón); erupciones alérgicas en la piel se producen en aproximadamente el 25% de los pacientes y están asociados con picazón en el 10% de los pacientes.

La frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas se ven afectadas por la dosis, la velocidad de infusión e intervalos entre dosis. Las reacciones adversas limitantes de la dosis son reducciones en el recuento de trombocitos, leucocitos y granulocitos.

Datos de ensayos clínicos:

Las frecuencias se definen como: Muy comunes ($\geq 1 / 10$), Comunes ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$), Poco frecuentes ($\geq 1 / 1000$ a $< 1 / 100$), Raras ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1000$), Muy Raras ($< 1 / 10.000$).

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La siguiente tabla de efectos indeseables y frecuencias se basa en datos de ensayos clínicos dentro de cada agrupación de frecuencias, los efectos indeseables se presentan en orden de Seriedad decreciente.

Clase de Órganos	Agrupación de frecuencia
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Muy común: Leucopenia (Neutropenia Grado 3 = 19.3%; Grado 4 = 6%). La supresión de la médula ósea suele ser de leve a moderada y en su mayoría afecta el recuento de granulocitos; Trombocitopenia y Anemia Común: Neutropenia febril Muy raro: Trombocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raro: Reacción Anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Común: Anorexia
Trastornos del sistema nervioso	Común: Dolor de cabeza, insomnio y Somnolencia Poco común: Accidente cerebrovascular Muy raro: Síndrome de encefalopatía reversible posterior
Trastornos cardíacos	Poco común: Arritmias, predominantemente supraventriculares e insuficiencia cardíaca Raro: Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Raro: Signos clínicos de vasculitis periférica y gangrena, hipotensión Muy raro: Síndrome de fuga capilar
Desórdenes Respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy común: Disnea: generalmente leve y pasa rápidamente sin tratamiento Común: Tos y rinitis Poco común: Neumonitis intersticial y Broncoespasmo: Generalmente leve y transitorio, pero puede requerir tratamiento parenteral Raro: Edema pulmonar y Síndrome de dificultad respiratoria en adultos
Trastornos Gastrointestinales	Muy común: Vómitos y Náuseas Común: Diarrea, Estomatitis, ulceración de la boca, y Estreñimiento Muy raro: Colitis isquémica
Trastornos hepato biliares	Muy común: Elevación de las transaminasas hepáticas (AST y ALT) y alcalina fosfatasa Común: Aumento de la bilirrubina Poco común: Hepatotoxicidad grave, incluyendo insuficiencia hepática y muerte. Raro: Aumento de gamma-glutamil Transferasa (GGT)

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común: Erupción cutánea alérgica frecuentemente asociada con prurito, Alopecia Común: Comezón y sudoración Raro: Reacciones cutáneas severas, incluyendo descamación y piel bullosa. Erupciones, Ulceración, Vesícula y dolor en la formación, escalado Muy raro: Necrolisis epidérmica toxica y Síndrome de Stevens-Johnson
Desórdenes del Tejido muscular-esquelético y conectivo	Común: Dolor de espalda y Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Muy común: Hematuria y proteinuria leve Poco común: Insuficiencia renal y Síndrome urémico hemolítico
Trastornos generales y en el sitio de administración	Muy común: Síntomas parecidos a la influenza: los síntomas más comunes son fiebre, Dolor de cabeza, escalofríos, mialgias, astenia y anorexia. Tos, rinitis, Malestar, transpiración y dificultades para dormir, Edema / edema periférico, incluido el edema facial. El edema es generalmente reversible después de suspender el tratamiento. Común: Fiebre, Astenia y escalofríos Raro: Reacciones en el lugar de inyección - principalmente de naturaleza leve
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones en procedimientos	Raro: Toxicidad por radiación y Recuperación de la radiación

Uso combinado en cáncer de mama: La frecuencia de toxicidades hematológicas de grado 3 y 4, particularmente neutropenia aumenta cuando se usa gemcitabina en combinación con paclitaxel. Sin embargo, el aumento en estas reacciones adversas no se asocia con una mayor incidencia de infecciones o acontecimientos hemorrágicos. La fatiga y la neutropenia febril ocurren con mayor frecuencia cuando la gemcitabina se usa en combinación con paclitaxel. La fatiga, que no se asocia con anemia, generalmente se resuelve después del primer ciclo.

Eventos Adversos Grados 3 y 4 Paclitaxel versus gemcitabina + paclitaxel			
	Número de Pacientes (%)		
	Brazo Paclitaxel (N=259)		Brazo Gemcitabina + Paclitaxel (N=262)
	Grado 3	Grado 4	Grado 3 Grado 4

Acta No. 06 de 2019 SEM
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Laboratorio				
Anemia	5 (1.9)	1 (0.4)	15 (5.7)	3 (1.1)
Trombocitopenia	0	0	14 (5.3)	1 (0.4)
Neutropenia	11 (4.2)	17 (6.6)*	82 (31.3)	45 (17.2)*
No de Laboratorio				
Neutropenia Febril	3 (1.2)	0	12 (4.6)	1(0.4)
Fatiga	3 (1.2)	1 (0.4)	15 (5.7)	2 (0.8)
Diarrea	5 (1.9)	0	8 (3.1)	0
Neuropatía Motora	2 (0.8)	0	6 (2.3)	1 (0.4)
Neuropatía Sensorial	9 (3.5)	0	14 (5.3)	1 (0.4)

*La neutropenia de grado 4 que duró más de 7 días ocurrió en el 12.6% de los pacientes en el brazo combinado y 5.0% de pacientes en el brazo de paclitaxel.

Uso combinado en Cáncer de Vejiga:

Eventos Adversos Grados 3 y 4 MVAC* versus Gemcitabina + cisplatino				
	Número de Pacientes (%)			
	Brazo MVAC (N=196)		Brazo Gemcitabina + Cisplatino (N=200)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	30 (16)	4 (2)	47 (24)	7 (4)
Trombocitopenia	15 (8)	25 (13)	57 (29)	57 (29)
No de Laboratorio				
Nausea y Vómito	37 (19)	3 (2)	44 (22)	0 (0)
Diarrea	15 (8)	1 (1)	6 (3)	0 (0)
Infección	19 (10)	10 (5)	4 (2)	1 (1)
Estomatitis	34 (18)	8 (4)	2 (1)	0 (0)

* Metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino

Uso combinado en cáncer de ovario:

Eventos Adversos Grados 3 y 4 Carboplatino versus Gemcitabina + Carboplatino				
	Número de Pacientes (%)			
	Brazo Carboplatino (N=174)		Brazo Gemcitabina + Carboplatino (N=175)	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Laboratorio				
Anemia	10(5.7)	4 (2.3)	39 (22.3)	9 (5.1)
Neutropenia	19(10.9)	2(1.1)	73(41.7)	50 (28.6)



La salud
es de todos

Minsalud

Trombocitopenia	18(10.3)	2(1.1)	53(30.3)	8 (4.6)
Leucopenia	11(6.3)	1(0.6)	84(48.0)	9 (5.1)
No de Laboratorio				
Hemorragia	0(0.0)	0(0.0)	3(1.8)	0
Neutropenia Febril	0(0.0)	0(0.0)	2(1.1)	0
Infección sin Neutropenia	0(0.0)	0(0.0)	0	1(0.6)

La neuropatía sensorial también fue más frecuente en el brazo de combinación que con el agente único Carboplatino en la notificación de sospechas de reacciones adversas.

La notificación de sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento es importante. Permite el seguimiento continuo del balance beneficio/riesgo del medicamento. Los profesionales de la salud deben informar cualquier sospecha de reacciones adversas a través del esquema de la tarjeta amarilla: www.mhra.gov.uk/yellowcard

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción específicos

Vía de administración:

No se han realizado estudios de interacción específicos

Dosificación y Grupo etario:

Gemcitabina solo debe ser recetada por un médico cualificado en el uso de quimioterapia contra el cáncer

Posología recomendada:

Cáncer de vejiga

Uso combinado

La dosis recomendada para gemcitabina es de 1,000mg / m², dada por 30-infusión minuto. La dosis debe administrarse en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación con cisplatino. Cisplatino se administra en un dosis recomendada de 70 mg /m² el día 1 después de la gemcitabina o el día 2 de cada ciclo de 28 días. Este ciclo de 4 semanas se repite. Dosificación reducción con cada ciclo o dentro de un ciclo se puede aplicar en función del grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Cáncer de páncreas

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de gemcitabina es de 1,000 mg / m², dada por 30-infusión intravenosa minuciosa. Esto debe repetirse una vez a la semana para subir a 7 semanas seguido de una semana de descanso. Los ciclos posteriores deben consistir de inyecciones una vez por semana durante 3 semanas consecutivas de cada 4 semanas. La reducción de la dosis con cada ciclo o dentro de un ciclo se puede aplicar basada sobre el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Monoterapia

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1,000 mg / m², dada por 30-infusión intravenosa minuciosa. Esto debe repetirse una vez por semana durante 3 semanas, seguido de un período de descanso de 1 semana. Este ciclo de 4 semanas es entonces repetido. La reducción de la dosis con cada ciclo o dentro de un ciclo puede ser aplicado en función del grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Uso combinado

La dosis recomendada de gemcitabina es de 1.250 mg / m² de superficie corporal área administrada como una infusión intravenosa de 30 minutos en los días 1 y 8 de la ciclo de tratamiento (21 días). Reducción de dosis con cada ciclo o dentro de un ciclo puede aplicarse en función del grado de toxicidad experimentado por el paciente.

El cisplatino se ha utilizado a dosis entre 75-100 mg /m² una vez cada 3 semanas.

Cáncer de mama

Uso combinado

Gemcitabina, en combinación con paclitaxel, se recomienda utilizar paclitaxel (175mg/m²) administrado el día 1 durante aproximadamente 3 horas como una infusión intravenosa, seguida de gemcitabina (1.250mg/m²) como una infusión intravenosa de 30 minutos en los días 1 y 8 de cada 21 días ciclo. Se puede aplicar una reducción de la dosis con cada ciclo o dentro de un ciclo basado en el grado de toxicidad experimentado por el paciente. Pacientes debe tener un recuento absoluto de granulocitos de al menos 1.500 (x 10⁶ / l) antes a la iniciación de la combinación de gemcitabina + paclitaxel.

Cáncer de ovarios

Uso combinado

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Gemcitabina, en combinación con carboplatino, se recomienda utilizar gemcitabina 1,000mg/m² administrada los días 1 y 8 de cada 21 días ciclo como una infusión intravenosa de 30 minutos. Después de gemcitabina, carboplatino se dará en el día 1 de acuerdo con un área objetivo bajo curva (AUC) de 4,0 mg /mlmin. La reducción de la dosis con cada ciclo o dentro de un ciclo puede aplicarse según el grado de toxicidad experimentado por el paciente.

Monitoreo de toxicidad y modificación de la dosis debido a la toxicidad modificación de la dosis debido a toxicidad no hematológica.

Examen físico periódico y controles de la función renal y hepática debe hacerse para detectar toxicidad no hematológica. Reducción de la dosis con cada ciclo o dentro de un ciclo se puede aplicar en función del grado de toxicidad experimentada por el paciente. En general, para severos (Grado 3 o 4) toxicidad no hematológica, excepto náuseas /vómitos, terapia con gemcitabina debe ser retenida o disminuida dependiendo de la juicio del médico tratante. Las dosis deben ser retenidas hasta la toxicidad se ha resuelto, en opinión del médico.

Para el ajuste de la dosis de cisplatino, carboplatino y paclitaxel en terapia combinada, consulte el Resumen correspondiente de características de producto.

Modificación de la dosis debido a toxicidad hematológica

Inicio de un ciclo

Para todas las indicaciones, el paciente debe ser monitoreado antes de cada dosis para conteos de plaquetas y granulocitos. Los pacientes deben tener un absoluto recuento de granulocitos de al menos 1.500 (x 10⁶ / l) y recuento de plaquetas de 100.000 (x 10⁶ / l) antes del inicio de un ciclo.

Dentro de un ciclo

Se deben realizar modificaciones de dosis de gemcitabina dentro de un ciclo de acuerdo

con las siguientes tablas:

Modificación de dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para cáncer de vejiga, NSCLC y cáncer de páncreas, administrado en monoterapia o en combinación con cisplatino			
Conteo absoluto de granulocitos (x 10 ⁶ / l)		Recuento de plaquetas (x 10 ⁶ / l)	Porcentaje de dosis estándar de Gemcitabina para inyección (%)
>1000	y	>100.000	100
500 - 1000	o	50.000 – 100.000	75
<500	o	< 50.000	Dosis Omitida*

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



***El tratamiento omitido no se restablecerá dentro de un ciclo antes del el recuento absoluto de granulocitos alcanza al menos 500 ($\times 10^6 / l$) y la plaqueta el recuento llega a 50.000 ($\times 10^6 / l$).**

La modificación de la dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para el cáncer de ovario, dada en combinación con carboplatino			
Conteo absoluto de granulocitos ($\times 10^6 / l$)		Recuento de plaquetas ($\times 10^6 / l$)	Porcentaje de dosis estándar de Gemcitabina para inyección (%)
≥ 1200	y	$> 75,000$	100
$1,000 - < 1,200$	o	$50,000 - 75,000$	75
$700 - < 1,000$	Y	$\geq 50,000$	50
< 700	o	$< 50,000$	Dosis Omitida*

***El tratamiento omitido no se restablecerá dentro de un ciclo. El tratamiento comience el Día 1 del próximo ciclo una vez que el recuento absoluto de granulocitos alcanza al menos 1.500 ($\times 10^6 / l$) y el recuento de plaquetas alcanza los 100.000 ($\times 10^6 / l$).**

Modificación de dosis de gemcitabina dentro de un ciclo para cáncer de vejiga, NSCLC y cáncer de páncreas, administrado en monoterapia o en combinación con cisplatino			
Conteo absoluto de granulocitos ($\times 10^6 / l$)		Recuento de plaquetas ($\times 10^6 / l$)	Porcentaje de dosis estándar de Gemcitabina para inyección (%)
> 1.500	y	$\geq 100,000$	100
$1,000 - 1,500$	o	$75,000 - 100,000$	50
< 1.000	o	$< 75,000$	Dosis Omitida*

***El tratamiento omitido no se restablecerá dentro de un ciclo. El tratamiento comience el Día 1 del próximo ciclo una vez que el recuento absoluto de granulocitos alcanza al menos 1.500 ($\times 10^6 / l$) y el recuento de plaquetas alcanza los 100.000 ($\times 10^6 / l$).**

Modificaciones de dosis debidas a toxicidad hematológica en ciclos posteriores para todas las indicaciones

La dosis de gemcitabina debe reducirse al 75% del ciclo original dosis de inicio, en el caso de las siguientes toxicidades hematológicas:

- ☐ Recuento absoluto de granulocitos $< 500 \times 10^6 / l$ durante más de 5 días
- ☐ Recuento absoluto de granulocitos $< 100 \times 10^6 / l$ durante más de 3 días
- ☐ Neutropenia febril
- ☐ Plaquetas $< 25,000 \times 10 / l$
- ☐ Retraso del ciclo de más de 1 semana debido a la toxicidad

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radiado No. 20181246315.

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

3.1.6.2 17 Beta Estradiol (Estradiol Hemihidrato) 2 mg + Levonorgestrel 100 mcg. Tabletas Recubiertas

Expediente : 20155508
Radicado : 20181253793
Fecha : 11/12/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 2mg de 17 Beta Estradiol (Estradiol Hemihidrato) + 100mcg de Levonorgestrel.

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones:

- Anticonceptivo oral hormonal combinado.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes
- Embarazo
- Lactancia
- Antecedentes de episodios tromboembólicos arteriales o venosos o de un accidente cerebrovascular
- Enfermedades cardíacas
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales
- Diabetes mellitus con compromiso vascular

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Presencia o antecedentes de pancreatitis si se asocia con hipertrigliceridemia importante
- Enfermedad hepática severa
- Insuficiencia renal severa o aguda
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos)
- Hemorragia vaginal sin diagnosticar
- Neoplasias conocidas o sospechadas dependientes de esteroides sexuales

Precauciones y advertencias:

- Antes de iniciar el tratamiento debe realizar un reconocimiento médico general y una minuciosa exploración ginecológica.
 - Se debe presentar una anamnesis familiar y se deben descartar los trastornos del sistema de coagulación cuando se presentan en los familiares, durante la juventud o enfermedades tromboembólicas.
 - Las mujeres que padecen de hipertensión, diabetes, infecciones, otosclerosis, esclerosis múltiple, epilepsia, porfiria, tetania o corea menor, así como las mujeres con antecedentes de flebitis o tendencia a diabetes deben estar bajo vigilancia médica.
 - Se debe destacar una enfermedad hepática importante antes de iniciar tratamiento anticonceptivo.
 - Existen estudios que han sugerido un ligero aumento en enfermedades de vesícula biliar.
 - Las pacientes con diabetes y prediabetes deben ser monitoreadas de cerca, pues los ACO podrían alterar la tolerancia a la glucosa.
 - Se recomienda que la paciente en tratamiento con anticonceptivos hormonales orales combinados no curse con una dislipidemia no controlada.
-
- Si una mujer desarrolla cefalea recurrente, persistente o severa, evaluar la causa y discontinuar los anticonceptivos

Reacciones adversas:

- Frecuentes: Cefalea, dolor abdominal, náuseas, acné, amenorrea, molestia en las mamas, dismenorrea, sangrado intermenstrual (metrorragia).
- Otras: variaciones en el peso, modificaciones de la libido, estados depresivo.
- En mujeres predispuestas, tratamientos prolongados a veces pueden causar cloasma, que se hace más marcado al tomar baños de sol; por ello se recomienda evitar la exposición prolongada a los rayos solares.

Interacciones:

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

La administración simultánea y regular de otros medicamentos como barbitúricos, hidantoínas, rifampicina, fenilbutazona o ampicilina, pueden reducir el efecto anticonceptivo.

También se pueden modificar las necesidades de los hipoglicemiantes orales o de la insulina. Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros fármacos pueden producir hemorragia por falla del anticonceptivo oral.

Vía de administración:
Oral

Dosificación y Grupo etario:
Administración y Posología:

La pauta de administración de 17 Beta Estradiol (Estradiol Hemihidrato) 2 mg + Levonorgestrel 100 µg vía oral es una tableta al día, preferiblemente a la misma hora, en el orden que se indique en el envase. Se tomará 1 tableta el primer día del ciclo y así durante 28 días consecutivos; cada envase posterior se debe iniciar inmediatamente se acabe el ciclo previo.

Se debe ingerir la tableta entera, no se debe masticar.

La eficacia del anticonceptivo puede disminuir en caso de olvido de tabletas, o de vómitos y/o diarrea (si se producen en las 3-4 horas siguientes a la toma de la tableta). En caso de olvido de una dosis, se deberá tomar dentro de las próximas 24 horas respecto la hora en la que se debió haber consumido, lo más pronto posible.

La combinación de 17 Beta Estradiol (Estradiol Hemihidrato) 2 mg + Levonorgestrel 100 µg, tratamiento oral, debe conservarse en un contenedor perfectamente cerrado, en un lugar seco y a temperatura ambiente hasta 25-30° C.

Mantener fuera del alcance de los niños; si es ingerido, contacte inmediatamente con su médico.

Grupo etario: Mujeres en edad fértil.

Condición de venta:
Venta con fórmula médica

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181253793

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos con la asociación en las concentraciones propuestas en la indicación solicitada.

3.1.6.3 FEXOFENADNA 90 MG + FENILEFRINA 25 MG TABLETAS

Expediente : 20155596
Radicado : 20181255014
Fecha : 12/12/2018
Interesado : Laboratorio Franco-Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene Clorhidrato de fexofenadina 90 mg + Clorhidrato de fenilefrina 25 mg

Forma farmacéutica:

Tabletas

Indicaciones:

Indicado para el manejo de síntomas asociados a rinitis alérgica tales como congestión nasal, estornudos, prurito nasal, lagrimeo y síntomas de congestión en garganta.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componente de la formula

Pacientes con tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o durante los 15 días posteriores a la terminación del tratamiento.

Glaucoma de ángulo estrecho

Pacientes con retención de orina

Pacientes con Hipertiroidismo

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipertensión arterial
Enfermedad coronaria

Precauciones y advertencias:

No administrar durante el embarazo ni lactancia

No administrar en menores de 12 años

No administrar en pacientes con Hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, hipertiroidismo, hipertrofia prostática insuficiencia renal e hiperreactividad da la efedrina.

Reacciones adversas:

Fexofenadina:

Cefalea >3 %

Nausea, Somnolencia, Vértigo 1-3 %

Fatigo, insomnio, nerviosismo 1%

Raros: eritmea prurito reacciones de hipersensibilidad.

Feliefrina:

Hipertension arterial, arritmias cardiacas, bradicardia

Nerviosismo, psicosis excitabilidad, insomnio

Midriasis dolor ocular.

Los fármacos simpaticomiméticos pueden presetnar eventos tales como cefalea temor, ansiedad, tensión

Difucultad para la micción

Colapso cardiovascular

Interacciones:

Fenilefrina: Se encuentra contraindicado usar la fenilefrina con inhibidores de la MAO o durante los 15 dias posteriores a la discontinuación del inhibidor de la MAO.

El efecto antihipertensivo de medicamentos como a metildopa, la mecamilamina, la reserpina se disminuye al usarse concomitantemente con fenilefrina. La administración concomitante de fenilefrina con fármacos simpaticomiméticos puede tener un efecto cardiovascular adicional, ya que se produce una estimulación del sistema nervioso central provocando colapso cardiovascular o convulsiones, acompañado de hipotensión principalmente en pacientes de edad avanzada.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Fexofenadina:

La administración de Fexofenadina posterior a la administración de un antiácido que contenga sales de hidróxido de magnesio o aluminio reduce su biodisponibilidad por lo que se aconseja dejar pasar 2 horas entre ambas administraciones.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Hombres y Mujeres mayores de 18 años.

1 tableta cada 12 horas

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información que justifique la asociación y las concentraciones para la indicación solicitada, ya que el interesado adjunta información en que las dosis de 180 mg/día de fenofenadina corresponde a la indicación urticaria idiopática crónica

3.1.6.4 ACETAMINOFEN 325 MG + OXICODONA 2.5 MG TABLETAS.

Expediente : 20155592

Radicado : 20181254973

Fecha : 12/12/2018

Interesado : Laboratorio Franco-Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 325mg de Acetaminofen + 2.5mg de Oxicodona

Forma farmacéutica:

Tabletas

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Las tabletas de oxicodona y acetaminofén están indicadas para el alivio de dolor moderado a moderadamente grave.

Contraindicaciones:

No se deben administrar tabletas de oxicodona y acetaminofén a pacientes con hipersensibilidad conocida a oxicodona, acetaminofén o cualquier otro componente de este producto, a los salicilatos u otros AINES. Oxicodona está contraindicada en cualquier situación donde los opioides se encuentren contraindicados, incluidos aquellos pacientes con depresión respiratoria importante (en entornos no vigilados o sin equipo de reanimación) y pacientes con asma bronquial aguda o grave o hipercapnia. Oxicodona está contraindicada en el contexto de íleo paralítico sospechado o conocido. Embarazo. Lactancia

Precauciones y advertencias:

Precauciones: Los analgésicos opioides deben utilizarse con precaución cuando se combinan con fármacos depresores del SNC y debe reservarse para casos donde los beneficios de la analgesia con opioides sobrepasen los riesgos conocidos de depresión respiratoria, estado mental alterado e hipotensión postural. Afecciones abdominales agudas – La administración de tabletas de oxicodona y acetaminofén o de otros opioides puede ocultar el diagnóstico o el curso clínico en pacientes con afecciones abdominales agudas. Las tabletas de oxicodona y acetaminofén deben darse con precaución a pacientes con depresión del SNC, pacientes de edad avanzada o debilitados, pacientes con insuficiencia grave de la función hepática, pulmonar o renal, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática, estrechez uretral, alcoholismo agudo, delirium trémens, cifoescoliosis con depresión respiratoria, mixedema y psicosis tóxica. Las tabletas de oxicodona y acetaminofén pueden ocultar el diagnóstico o el curso clínico en pacientes con afecciones abdominales agudas. Oxicodona puede agravar las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos y todos los opioides pueden inducir o agravar convulsiones en algunos escenarios clínicos. Se han informado reacciones anafilácticas tras la administración de tabletas de oxicodona y acetaminofén, en pacientes con hipersensibilidad conocida a codeína, un compuesto con una estructura similar a la morfina y oxicodona. Se desconoce la frecuencia de esta posible sensibilidad cruzada. Interacciones con otros depresores del SNC: Los pacientes que reciben otros analgésicos opioides, anestésicos generales, fenotiazinas, otros tranquilizantes, antieméticos de acción central, hipnóticos sedantes u otros depresores del SNC (incluido el alcohol) en forma concomitante con Las tabletas de oxicodona y

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



acetaminofén pueden manifestar depresión adicional del SNC. Cuando se contemple dicho tratamiento combinado, la dosis de uno o ambos agentes debe reducirse.

Interacciones con analgésicos opioides agonistas mixtos/antagonistas Los analgésicos agonistas/antagonistas (es decir, pentazocina, nalbufina y butorfanol) se deben administrar con precaución a pacientes que recibieron o reciben un curso de tratamiento con analgésicos agonistas opioides puros como la oxicodona. En este caso, los analgésicos agonistas mixtos/antagonistas pueden reducir el efecto analgésico de oxicodona y/o pueden precipitar síntomas de abstinencia en estos pacientes. Uso en cirugía ambulatoria y en posoperatorio Oxicodona y otros opioides similares a la morfina han demostrado disminuir la motilidad intestinal. El íleo es una complicación posoperatoria frecuente, especialmente después de cirugía intraabdominal con el uso de analgesia con opioides. Se debe tener precaución en vigilar la motilidad intestinal disminuida en pacientes en posoperatorio que reciben opioides. Se debe implementar un tratamiento convencional de apoyo.

Uso en enfermedad del tracto biliar/ pancreático Oxicodona puede provocar espasmo del esfínter de Oddi y debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluida la pancreatitis aguda. Los opioides como la oxicodona pueden provocar incrementos en el nivel de la amilasa sérica. Tolerancia y dependencia física La tolerancia es la necesidad de dosis cada vez mayores de opioides para mantener un efecto definido como la analgesia (en la ausencia de progresión de la enfermedad o de otros factores externos). La dependencia física se manifiesta a través de síntomas de abstinencia después de la suspensión abrupta de un medicamento o ante la administración de un antagonista. La dependencia física y la tolerancia no son inusuales durante el tratamiento crónico con opioides. La abstinencia por opioides o síndrome de abstinencia se caracteriza por algunos o todos de los siguientes: agitación, lagrimeo, rinorrea, bostezos, transpiración, escalofríos, mialgia y midriasis. Se pueden desarrollar otros síntomas, incluidos: irritabilidad, ansiedad, dolor de espalda, dolor articular, debilidad, cólicos abdominales, insomnio, náuseas, anorexia, vómito, diarrea o incremento de la presión arterial, frecuencia respiratoria o frecuencia cardíaca. En general, los opioides no deben ser suspendidos en forma abrupta.

Advertencias: Hepatotoxicidad: Acetaminofén se ha vinculado a casos de insuficiencia hepática aguda, que ocasionalmente pueden llevar a trasplante hepático y muerte. La mayoría de los casos de lesión hepática se presentan con el uso de acetaminofén a dosis superiores a 4000 miligramos por día y con frecuencia involucra más de un producto que contenga acetaminofén. El consumo excesivo de acetaminofén puede ser intencional para provocar autolesión, o involuntario en pacientes que intentan obtener mayor alivio del dolor e inconscientemente toman otros productos que contienen acetaminofén. El riesgo de insuficiencia hepática aguda es mayor en

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes con enfermedad hepática subyacente y en individuos que ingieren alcohol mientras toman acetaminofén. Indicar al paciente que verifique las palabras acetaminofén o APAP en las etiquetas del empaque y que no utilice más de un producto que contenga acetaminofén. Indicar a los pacientes que busquen atención médica inmediatamente si ingirieron más de 4000 miligramos de acetaminofén por día, aún si se sienten bien.

Reacciones dérmicas graves: Excepcionalmente, el acetaminofén puede provocar reacciones dérmicas graves como pustulosis exantematosa aguda generalizada (PEAG), Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrolisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser mortales. Los pacientes deben recibir información acerca de los signos de reacciones dérmicas severas y suspender el medicamento ante la primera aparición de una erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad. **Hipersensibilidad/anafilaxis:** Existen informes posteriores a la comercialización de hipersensibilidad y anafilaxis con el uso de acetaminofén. Los signos clínicos incluyen edema de la cara, boca y garganta, dificultad respiratoria, urticaria, erupción, prurito y vómito. Se presentaron informes infrecuentes de anafilaxis potencialmente mortal que requirió atención médica de emergencia. Indicar a los pacientes sobre suspender Las tabletas de oxicodona y acetaminofén USP inmediatamente y buscar atención médica si experimentan estos síntomas. No prescribir tabletas de oxicodona y acetaminofén USP en pacientes con alergia al acetaminofén.

Sobredosis

Después de una sobredosis aguda, puede producirse toxicidad por la oxicodona o el acetaminofen

Presentación clínica

La sobredosis aguda con oxicodona puede manifestarse por depresión respiratoria, somnolencia que progresa a estupor o coma, flacidez del músculo esquelético, piel fría y pegajosa, pupilas constrictas y, en algunos casos, edema pulmonar, bradicardia, hipotensión, obstrucción parcial o completa de la vía aérea, atípica Ronquidos, y muerte. Se puede observar midriasis marcada en lugar de miosis con hipoxia en situaciones de sobredosis.

Acetaminofen

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La necrosis hepática potencialmente mortal dependiente de la dosis es el efecto adverso más grave de la sobredosis de paracetamol. También pueden ocurrir necrosis tubular renal, coma hipoglucémico y defectos de coagulación.

Los síntomas tempranos después de una sobredosis potencialmente hepatotóxica pueden incluir: náuseas, vómitos, diaforesis y malestar general. Las pruebas clínicas y de laboratorio de toxicidad hepática pueden no ser evidentes hasta 48 a 72 horas después de la ingestión.

Tratamiento de sobredosis

Oxicodona

En caso de sobredosis, las prioridades son el restablecimiento de una vía aérea patentada y protegida y la institución de ventilación asistida o controlada, si es necesario. Emplear otras medidas de apoyo (incluidos el oxígeno y los vasopresores) en el manejo del shock circulatorio y el edema pulmonar, según se indique. El paro cardíaco o las arritmias requerirán técnicas avanzadas de soporte vital.

Los antagonistas opioides, naloxona o nalmefeno, son antídotos específicos para la depresión respiratoria que resultan de una sobredosis de opioides. Para la depresión respiratoria o circulatoria clínicamente significativa secundaria a una sobredosis de oxicodona, administrar un antagonista opioide. Los antagonistas opioides no deben administrarse en ausencia de depresión respiratoria o circulatoria clínicamente significativa secundaria a una sobredosis de oxicodona.

Debido a que se espera que la duración de la inversión de los opioides sea menor que la duración de la acción de la oxicodona en PERCOCET, vigile cuidadosamente al paciente hasta que la respiración espontánea se restablezca de manera confiable. Si la respuesta a un antagonista opioide es subóptima o solo breve, administre un antagonista adicional según lo indique la información de prescripción del producto.

En un individuo físicamente dependiente de los opioides, la administración de la dosis habitual recomendada del antagonista precipitará un síndrome de abstinencia agudo. La gravedad de los síntomas de abstinencia experimentados dependerá del grado de dependencia física y de la dosis del antagonista administrado. Si se toma la decisión de tratar la depresión respiratoria grave en el paciente físicamente dependiente, la administración del antagonista debe iniciarse con cuidado y por titulación con dosis más pequeñas de lo habitual del antagonista.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Acetaminofen

La descontaminación gástrica con carbón activado debe administrarse justo antes de la N-acetilcisteína (NAC) para disminuir la absorción sistémica si se sabe o se sospecha que la ingestión de paracetamol ocurrió dentro de unas pocas horas de la presentación. Los niveles séricos de acetaminofeno deben obtenerse inmediatamente si el paciente presenta 4 horas o más después de la ingestión para evaluar el riesgo potencial de hepatotoxicidad; Los niveles de paracetamol extraídos menos de 4 horas después de la ingestión pueden ser engañosos. Para obtener el mejor resultado posible, debe administrarse NAC tan pronto como sea posible donde se sospeche una lesión hepática inminente o en evolución. La NAC intravenosa se puede administrar cuando las circunstancias impiden la administración oral.

En caso de intoxicación severa, se requiere terapia de apoyo vigorosa. Los procedimientos para limitar la absorción continua del fármaco se deben realizar fácilmente, ya que la lesión hepática depende de la dosis y se produce temprano en el curso de la intoxicación.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas graves con el uso de Las tabletas de oxicodona y acetaminofén incluyen depresión respiratoria, apnea, paro respiratorio, depresión circulatoria, hipotensión y choque. Las reacciones adversas no graves observadas con mayor frecuencia incluyen aturdimiento, mareo, somnolencia o sedación, náuseas y vómito. Estos efectos parecen ser más notorios en pacientes ambulatorios que no ambulatorios y algunas de estas reacciones adversas se pueden atenuar si los pacientes se recuestan. Otras reacciones adversas incluyen euforia, disforia, estreñimiento y prurito. Las reacciones de hipersensibilidad pueden incluir: erupciones cutáneas, reacciones dérmicas eritematosas, urticariales. Las reacciones hematológicas pueden incluir: trombocitopenia, neutropenia, pancitopenia, anemia hemolítica. Se han asociado igualmente escasos aislados de agranulocitosis con el uso de acetaminofén. A dosis altas, el efecto adverso más grave es una necrosis hepática potencialmente fatal, dependiente de la dosis. También se puede presentar necrosis tubular aguda y coma hipoglucémico. Otras reacciones adversas obtenidas de experiencias después de la comercialización con tabletas de oxicodona y acetaminofén se listan de acuerdo al sistema orgánico y en orden decreciente de gravedad y/o frecuencia, de la siguiente manera: Cuerpo en conjunto

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción anafilactoide, reacción alérgica, malestar, astenia, fatiga, dolor torácico, fiebre, hipotermia, sed, cefalea, aumento de la sudoración, sobredosis accidental, sobredosis intencional. Cardiovascular Hipotensión, hipertensión, taquicardia, hipotensión ortostática, bradicardia, palpitaciones, arritmias. Sistema nervioso central y periférico Estupor, temblor, parestesia, hipoestesia, letargia, convulsiones, ansiedad, discapacidad mental, agitación, edema cerebral, confusión, mareo. Fluidos y electrolitos Deshidratación, hipercalemia, acidosis metabólica, alcalosis respiratoria. Gastrointestinal Dispepsia, alteraciones del gusto, dolor abdominal, distensión abdominal, aumento de la sudoración, diarrea, boca seca, flatulencia, trastorno gastrointestinal, náuseas, vómito, pancreatitis, obstrucción intestinal, íleo. Hepático Elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas, incremento en la bilirrubina, hepatitis, falla hepática, ictericia, hepatotoxicidad, trastorno hepático. Audición y vestibular Pérdida auditiva, tinnitus. Hematológico Trombocitopenia. Hipersensibilidad Anafilaxis aguda, angioedema, asma, broncospasmo, edema laríngeo, urticaria, reacción anafilactoide. Metabólico y nutricional Hipoglicemia, hiperglicemia, acidosis, alcalosis. Musculo esquelético Mialgia, rabdomiolisis. Ocular Miosis, trastornos visuales, ojo rojo. Psiquiátrico Farmacodependencia, abuso de drogas, insomnio, confusión, ansiedad, agitación, disminución del nivel de conciencia, nerviosismo, alucinación, somnolencia, depresión, suicidio. Sistema respiratorio Broncoespasmo, disnea, hiperpnea, edema pulmonar, taquipnea, aspiración, hipoventilación, edema laríngeo. Piel y anexos Eritema, urticaria, erupción, enrojecimiento. Urogenital Nefritis intersticial, necrosis papilar, proteinuria, insuficiencia y falla renal, retención urinaria

Interacciones:

Interacciones con otros depresores del SNC: Los pacientes que reciben otros analgésicos opioides, anestésicos generales, fenotiazinas, otros tranquilizantes, antieméticos de acción central, hiponóticos sedantes u otros depresores del SNC (incluido el alcohol) en forma concomitante con Las tabletas de oxicodona y acetaminofén pueden manifestar depresión adicional del SNC. Cuando se contemple dicho tratamiento combinado, la dosis de uno o ambos agentes debe reducirse. Interacciones con analgésicos opioides agonistas mixtos/antagonistas Los analgésicos agonistas/antagonistas (es decir, pentazocina, nalbufina y butorfanol) se deben administrar con precaución a pacientes que recibieron o reciben un curso de tratamiento con analgésicos agonistas opioides puros como la oxicodona. En este caso, los analgésicos agonistas mixtos/antagonistas pueden reducir el efecto analgésico de oxicodona y/o pueden precipitar síntomas de abstinencia en estos pacientes. Uso en cirugía ambulatoria y en posoperatorio Oxicodona y otros opioides similares a la morfina han demostrado disminuir la motilidad intestinal. El íleo es una complicación posoperatoria frecuente, especialmente después de cirugía

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



intraabdominal con el uso de analgesia con opioides. Se debe tener precaución en vigilar la motilidad intestinal disminuida en pacientes en posoperatorio que reciben opioides. Se debe implementar un tratamiento convencional de apoyo. Uso en enfermedad del tracto biliar/ pancreático Oxicodona puede provocar espasmo del esfínter de Oddi y debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluida la pancreatitis aguda. Los opioides como la oxicodona pueden provocar incrementos en el nivel de la amilasa sérica.

Tolerancia y dependencia física: La tolerancia es la necesidad de dosis cada vez mayores de opioides para mantener un efecto definido como la analgesia (en la ausencia de progresión de la enfermedad o de otros factores externos). La dependencia física se manifiesta a través de síntomas de abstinencia después de la suspensión abrupta de un medicamento o ante la administración de un antagonista. La dependencia física y la tolerancia no son inusuales durante el tratamiento crónico con opioides. La abstinencia por opioides o síndrome de abstinencia se caracteriza por algunos o todos de los siguientes: agitación, lagrimeo, rinorrea, bostezos, transpiración, escalofríos, mialgia y midriasis. Se pueden desarrollar otros síntomas, incluidos: irritabilidad, ansiedad, dolor de espalda, dolor articular, debilidad, cólicos abdominales, insomnio, náuseas, anorexia, vómito, diarrea o incremento de la presión arterial, frecuencia respiratoria o frecuencia cardíaca. En general, los opioides no debe ser suspendidos en forma abrupta.

Dosificación y Grupo Etario: La dosis se debe ajustar de acuerdo a la gravedad del dolor y la respuesta del paciente. Puede ser necesario ocasionalmente exceder la dosis usual recomendada, en los casos de dolor más severo en aquellos pacientes que se vuelvan tolerantes al efecto analgésico de los opioides. Si el dolor es constante, los analgésicos opioides deben darse a intervalos regulares en un esquema continuo

Vía de administración:

Las tabletas de oxicodona y acetaminofen se toman por vía oral. La dosis diaria total de acetaminofén no debe exceder los 4 gramos

Dosificación y Grupo etario:

1 tableta cada 6 horas de acuerdo al dolor

Condición de venta:

Venta con fórmula médica-Control especial

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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

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

Composición:

Cada tableta contiene 325mg de Acetaminofén + 2.5mg de Oxicodona

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Las tabletas de oxicodona y acetaminofén están indicadas para el alivio de dolor moderado a moderadamente grave.

Contraindicaciones:

No se deben administrar tabletas de oxicodona y acetaminofén a pacientes con hipersensibilidad conocida a oxicodona, acetaminofén o cualquier otro componente de este producto, a los salicilatos u otros AINES. Oxicodona está contraindicada en cualquier situación donde los opioides se encuentren contraindicados, incluidos aquellos pacientes con depresión respiratoria importante (en entornos no vigilados o sin equipo de reanimación) y pacientes con asma bronquial aguda o grave o hipercapnia. Oxicodona está contraindicada en el contexto de íleo paralítico sospechado o conocido. Embarazo. Lactancia

Precauciones y advertencias:

Precauciones: Los analgésicos opioides deben utilizarse con precaución cuando se combinan con fármacos depresores del SNC y debe reservarse para casos donde los beneficios de la analgesia con opioides sobrepasen los riesgos conocidos de depresión respiratoria, estado mental alterado e hipotensión postural. Afecciones abdominales agudas – La administración de tabletas de oxicodona y acetaminofén o de otros opioides puede ocultar el diagnóstico o el curso clínico en pacientes con afecciones abdominales agudas. Las tabletas de oxicodona y acetaminofén deben darse con precaución a pacientes con depresión del SNC, pacientes de edad avanzada o debilitados, pacientes con

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



insuficiencia grave de la función hepática, pulmonar o renal, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, hipertrofia prostática, estrechez uretral, alcoholismo agudo, delirium trémens, cifoescoliosis con depresión respiratoria, mixedema y psicosis tóxica. Las tabletas de oxicodona y acetaminofén pueden ocultar el diagnóstico o el curso clínico en pacientes con afecciones abdominales agudas. Oxicodona puede agravar las convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos y todos los opioides pueden inducir o agravar convulsiones en algunos escenarios clínicos. Se han informado reacciones anafilácticas tras la administración de tabletas de oxicodona y acetaminofén, en pacientes con hipersensibilidad conocida a codeína, un compuesto con una estructura similar a la morfina y oxicodona. Se desconoce la frecuencia de esta posible sensibilidad cruzada. Interacciones con otros depresores del SNC: Los pacientes que reciben otros analgésicos opioides, anestésicos generales, fenotiazinas, otros tranquilizantes, antieméticos de acción central, hipnóticos sedantes u otros depresores del SNC (incluido el alcohol) en forma concomitante con Las tabletas de oxicodona y acetaminofén pueden manifestar depresión adicional del SNC. Cuando se contemple dicho tratamiento combinado, la dosis de uno o ambos agentes debe reducirse.

Interacciones con analgésicos opioides agonistas mixtos/antagonistas Los analgésicos agonistas/antagonistas (es decir, pentazocina, nalbufina y butorfanol) se deben administrar con precaución a pacientes que recibieron o reciben un curso de tratamiento con analgésicos agonistas opioides puros como la oxicodona. En este caso, los analgésicos agonistas mixtos/antagonistas pueden reducir el efecto analgésico de oxicodona y/o pueden precipitar síntomas de abstinencia en estos pacientes. **Uso en cirugía ambulatoria y en posoperatorio** Oxicodona y otros opioides similares a la morfina han demostrado disminuir la motilidad intestinal. El íleo es una complicación posoperatoria frecuente, especialmente después de cirugía intraabdominal con el uso de analgesia con opioides. Se debe tener precaución en vigilar la motilidad intestinal disminuida en pacientes en posoperatorio que reciben opioides. Se debe implementar un tratamiento convencional de apoyo.

Uso en enfermedad del tracto biliar/ pancreático Oxicodona puede provocar espasmo del esfínter de Oddi y debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluida la pancreatitis aguda. Los opioides como la oxicodona pueden provocar incrementos en el nivel de la amilasa sérica.

Tolerancia y dependencia física La tolerancia es la necesidad de dosis cada vez mayores de opioides para mantener un efecto definido como la analgesia (en la ausencia de progresión de la enfermedad o de otros factores externos). La dependencia física se manifiesta a través de síntomas de abstinencia después

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la suspensión abrupta de un medicamento o ante la administración de un antagonista. La dependencia física y la tolerancia no son inusuales durante el tratamiento crónico con opioides. La abstinencia por opioides o síndrome de abstinencia se caracteriza por algunos o todos de los siguientes: agitación, lagrimeo, rinorrea, bostezos, transpiración, escalofríos, mialgia y midriasis. Se pueden desarrollar otros síntomas, incluidos: irritabilidad, ansiedad, dolor de espalda, dolor articular, debilidad, cólicos abdominales, insomnio, náuseas, anorexia, vómito, diarrea o incremento de la presión arterial, frecuencia respiratoria o frecuencia cardíaca. En general, los opioides no deben ser suspendidos en forma abrupta.

Advertencias: Hepatotoxicidad: Acetaminofén se ha vinculado a casos de insuficiencia hepática aguda, que ocasionalmente pueden llevar a trasplante hepático y muerte. La mayoría de los casos de lesión hepática se presentan con el uso de acetaminofén a dosis superiores a 4000 miligramos por día y con frecuencia involucra más de un producto que contenga acetaminofén. El consumo excesivo de acetaminofén puede ser intencional para provocar autolesión, o involuntario en pacientes que intentan obtener mayor alivio del dolor e inconscientemente toman otros productos que contienen acetaminofén. El riesgo de insuficiencia hepática aguda es mayor en pacientes con enfermedad hepática subyacente y en individuos que ingieren alcohol mientras toman acetaminofén. Indicar al paciente que verifique las palabras acetaminofén o APAP en las etiquetas del empaque y que no utilice más de un producto que contenga acetaminofén. Indicar a los pacientes que busquen atención médica inmediatamente si ingirieron más de 4000 miligramos de acetaminofén por día, aún si se sienten bien.

Reacciones dérmicas graves: Excepcionalmente, el acetaminofén puede provocar reacciones dérmicas graves como pustulosis exantematosa aguda generalizada (PEAG), Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrolisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser mortales. Los pacientes deben recibir información acerca de los signos de reacciones dérmicas severas y suspender el medicamento ante la primera aparición de una erupción cutánea o cualquier otro signo de hipersensibilidad. **Hipersensibilidad/anafilaxis:** Existen informes posteriores a la comercialización de hipersensibilidad y anafilaxis con el uso de acetaminofén. Los signos clínicos incluyen edema de la cara, boca y garganta, dificultad respiratoria, urticaria, erupción, prurito y vómito. Se presentaron informes infrecuentes de anafilaxis potencialmente mortal que requirió atención médica de emergencia. Indicar a los pacientes sobre suspender Las tabletas de

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



oxicodona y acetaminofén USP inmediatamente y buscar atención médica si experimentan estos síntomas. No prescribir tabletas de oxicodona y acetaminofén USP en pacientes con alergia al acetaminofén.

Sobredosis

Después de una sobredosis aguda, puede producirse toxicidad por la oxicodona o el acetaminofen

Presentación clínica

La sobredosis aguda con oxicodona puede manifestarse por depresión respiratoria, somnolencia que progresa a estupor o coma, flacidez del músculo esquelético, piel fría y pegajosa, pupilas constrictas y, en algunos casos, edema pulmonar, bradicardia, hipotensión, obstrucción parcial o completa de la vía aérea, atípica Ronquidos, y muerte. Se puede observar midriasis marcada en lugar de miosis con hipoxia en situaciones de sobredosis.

Acetaminofen

La necrosis hepática potencialmente mortal dependiente de la dosis es el efecto adverso más grave de la sobredosis de paracetamol. También pueden ocurrir necrosis tubular renal, coma hipoglucémico y defectos de coagulación.

Los síntomas tempranos después de una sobredosis potencialmente hepatotóxica pueden incluir: náuseas, vómitos, diaforesis y malestar general. Las pruebas clínicas y de laboratorio de toxicidad hepática pueden no ser evidentes hasta 48 a 72 horas después de la ingestión.

Tratamiento de sobredosis

Oxicodona

En caso de sobredosis, las prioridades son el restablecimiento de una vía aérea patentada y protegida y la institución de ventilación asistida o controlada, si es necesario. Emplear otras medidas de apoyo (incluidos el oxígeno y los vasopresores) en el manejo del shock circulatorio y el edema pulmonar, según se indique. El paro cardíaco o las arritmias requerirán técnicas avanzadas de soporte vital.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los antagonistas opioides, naloxona o nalmefeno, son antídotos específicos para la depresión respiratoria que resultan de una sobredosis de opioides. Para la depresión respiratoria o circulatoria clínicamente significativa secundaria a una sobredosis de oxicodona, administrar un antagonista opioide. Los antagonistas opioides no deben administrarse en ausencia de depresión respiratoria o circulatoria clínicamente significativa secundaria a una sobredosis de oxicodona.

Debido a que se espera que la duración de la inversión de los opioides sea menor que la duración de la acción de la oxicodona en PERCOCET, vigile cuidadosamente al paciente hasta que la respiración espontánea se restablezca de manera confiable. Si la respuesta a un antagonista opioide es subóptima o solo breve, administre un antagonista adicional según lo indique la información de prescripción del producto.

En un individuo físicamente dependiente de los opioides, la administración de la dosis habitual recomendada del antagonista precipitará un síndrome de abstinencia agudo. La gravedad de los síntomas de abstinencia experimentados dependerá del grado de dependencia física y de la dosis del antagonista administrado. Si se toma la decisión de tratar la depresión respiratoria grave en el paciente físicamente dependiente, la administración del antagonista debe iniciarse con cuidado y por titulación con dosis más pequeñas de lo habitual del antagonista.

Acetaminofen

La descontaminación gástrica con carbón activado debe administrarse justo antes de la N-acetilcisteína (NAC) para disminuir la absorción sistémica si se sabe o se sospecha que la ingestión de paracetamol ocurrió dentro de unas pocas horas de la presentación. Los niveles séricos de acetaminofeno deben obtenerse inmediatamente si el paciente presenta 4 horas o más después de la ingestión para evaluar el riesgo potencial de hepatotoxicidad; Los niveles de paracetamol extraídos menos de 4 horas después de la ingestión pueden ser engañosos. Para obtener el mejor resultado posible, debe administrarse NAC tan pronto como sea posible donde se sospeche una lesión hepática inminente o en evolución. La NAC intravenosa se puede administrar cuando las circunstancias impiden la administración oral.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de intoxicación severa, se requiere terapia de apoyo vigorosa. Los procedimientos para limitar la absorción continua del fármaco se deben realizar fácilmente, ya que la lesión hepática depende de la dosis y se produce temprano en el curso de la intoxicación.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas graves con el uso de Las tabletas de oxicodona y acetaminofén incluyen depresión respiratoria, apnea, paro respiratorio, depresión circulatoria, hipotensión y choque. Las reacciones adversas no graves observadas con mayor frecuencia incluyen aturdimiento, mareo, somnolencia o sedación, náuseas y vómito. Estos efectos parecen ser más notorios en pacientes ambulatorios que no ambulatorios y algunas de estas reacciones adversas se pueden atenuar si los pacientes se recuestan. Otras reacciones adversas incluyen euforia, disforia, estreñimiento y prurito. Las reacciones de hipersensibilidad pueden incluir: erupciones cutáneas, reacciones dérmicas eritematosas, urticariales. Las reacciones hematológicas pueden incluir: trombocitopenia, neutropenia, pancitopenia, anemia hemolítica. Se han asociado igualmente escasos aislados de agranulocitosis con el uso de acetaminofén. A dosis altas, el efecto adverso más grave es una necrosis hepática potencialmente fatal, dependiente de la dosis. También se puede presentar necrosis tubular aguda y coma hipoglucémico. Otras reacciones adversas obtenidas de experiencias después de la comercialización con tabletas de oxicodona y acetaminofén se listan de acuerdo al sistema orgánico y en orden decreciente de gravedad y/o frecuencia, de la siguiente manera: Cuerpo en conjunto

Reacción anafilactoide, reacción alérgica, malestar, astenia, fatiga, dolor torácico, fiebre, hipotermia, sed, cefalea, aumento de la sudoración, sobredosis accidental, sobredosis intencional. Cardiovascular Hipotensión, hipertensión, taquicardia, hipotensión ortostática, bradicardia, palpitaciones, arritmias. Sistema nervioso central y periférico Estupor, temblor, parestesia, hipoestesia, letargia, convulsiones, ansiedad, discapacidad mental, agitación, edema cerebral, confusión, mareo. Fluidos y electrolitos Deshidratación, hipercalcemia, acidosis metabólica, alcalosis respiratoria. Gastrointestinal Dispepsia, alteraciones del gusto, dolor abdominal, distensión abdominal, aumento de la sudoración, diarrea, boca seca, flatulencia, trastorno gastrointestinal, náuseas, vómito, pancreatitis, obstrucción intestinal, íleo. Hepático Elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas, incremento en la bilirrubina, hepatitis, falla hepática, ictericia, hepatotoxicidad, trastorno hepático. Audición y

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



vestibular Pérdida auditiva, tinnitus. Hematológico Trombocitopenia. Hipersensibilidad Anafilaxis aguda, angioedema, asma, broncospasmo, edema laríngeo, urticaria, reacción anafilactoide. Metabólico y nutricional Hipoglicemia, hiperglicemia, acidosis, alcalosis. Musculo esquelético Mialgia, rabdomiolisis. Ocular Miosis, trastornos visuales, ojo rojo. Psiquiátrico Farmacodependencia, abuso de drogas, insomnio, confusión, ansiedad, agitación, disminución del nivel de conciencia, nerviosismo, alucinación, somnolencia, depresión, suicidio. Sistema respiratorio Broncoespasmo, disnea, hiperpnea, edema pulmonar, taquipnea, aspiración, hipoventilación, edema laríngeo. Piel y anexos Eritema, urticaria, erupción, enrojecimiento. Urogenital Nefritis intersticial, necrosis papilar, proteinuria, insuficiencia y falla renal, retención urinaria

Interacciones:

Interacciones con otros depresores del SNC: Los pacientes que reciben otros analgésicos opioides, anestésicos generales, fenotiazinas, otros tranquilizantes, antieméticos de acción central, hipnóticos sedantes u otros depresores del SNC (incluido el alcohol) en forma concomitante con Las tabletas de oxicodona y acetaminofén pueden manifestar depresión adicional del SNC. Cuando se contemple dicho tratamiento combinado, la dosis de uno o ambos agentes debe reducirse.

Interacciones con analgésicos opioides agonistas mixtos/antagonistas Los analgésicos agonistas/antagonistas (es decir, pentazocina, nalbuphina y butorfanol) se deben administrar con precaución a pacientes que recibieron o reciben un curso de tratamiento con analgésicos agonistas opioides puros como la oxicodona. En este caso, los analgésicos agonistas mixtos/antagonistas pueden reducir el efecto analgésico de oxicodona y/o pueden precipitar síntomas de abstinencia en estos pacientes.

Uso en cirugía ambulatoria y en posoperatorio Oxicodona y otros opioides similares a la morfina han demostrado disminuir la motilidad intestinal. El íleo es una complicación posoperatoria frecuente, especialmente después de cirugía intraabdominal con el uso de analgesia con opioides. Se debe tener precaución en vigilar la motilidad intestinal disminuida en pacientes en posoperatorio que reciben opioides. Se debe implementar un tratamiento convencional de apoyo.

Uso en enfermedad del tracto biliar/ pancreático Oxicodona puede provocar espasmo del esfínter de Oddi y debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluida la pancreatitis aguda. Los opioides como la oxicodona pueden provocar incrementos en el nivel de la amilasa sérica.

Tolerancia y dependencia física: La tolerancia es la necesidad de dosis cada vez mayores de opioides para mantener un efecto definido como la analgesia (en la

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ausencia de progresión de la enfermedad o de otros factores externos). La dependencia física se manifiesta a través de síntomas de abstinencia después de la suspensión abrupta de un medicamento o ante la administración de un antagonista. La dependencia física y la tolerancia no son inusuales durante el tratamiento crónico con opioides. La abstinencia por opioides o síndrome de abstinencia se caracteriza por algunos o todos de los siguientes: agitación, lagrimeo, rinorrea, bostezos, transpiración, escalofríos, mialgia y midriasis. Se pueden desarrollar otros síntomas, incluidos: irritabilidad, ansiedad, dolor de espalda, dolor articular, debilidad, cólicos abdominales, insomnio, náuseas, anorexia, vómito, diarrea o incremento de la presión arterial, frecuencia respiratoria o frecuencia cardíaca. En general, los opioides no debe ser suspendidos en forma abrupta. **Dosificación y Grupo Etario:** La dosis se debe ajustar de acuerdo a la gravedad del dolor y la respuesta del paciente. Puede ser necesario ocasionalmente exceder la dosis usual recomendada, en los casos de dolor más severo en aquellos pacientes que se vuelvan tolerantes al efecto analgésico de los opioides. Si el dolor es constante, los analgésicos opioides deben darse a intervalos regulares en un esquema continuo

Vía de administración:

Las tabletas de oxicodona y acetaminofen se toman por vía oral. La dosis diaria total de acetaminofén no debe exceder los 3 gramos

Dosificación y Grupo etario:

1 tableta cada 6 horas de acuerdo al dolor

Condición de venta: Venta con fórmula médica-Control especial

Norma farmacológica: 19.2.0.0.N20

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

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.6.5 XOLYXA®

Expediente : 20144981
Radicado : 20181093198 / 20181254975
Fecha : 12/12/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S
Fabricante : Laboratorio Synthesis S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene Bosutinib Monohidrato equivalente a 400mg de Bosutinib

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Leucemia Mieloide Crónica Cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+), en fase crónica (FC), fase acelerada (FA) o fase blástica (FB), tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa y para quienes Imatinib, Nilotinib y Dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o los excipientes.
Insuficiencia hepática

Precauciones y advertencias:

Alteraciones de la función hepática: Bosutinib se ha evidenciado que puede aumentar las transaminasas séricas (ALT, AST), principalmente al comienzo del tratamiento (3 primeros meses).

Por lo anterior es recomendable realizar pruebas de función hepática pre-tratamiento y sucesivamente cada mes, los tres primeros meses, y/o de acuerdo a criterio clínico.

Si se presenta aumento de transaminasas se deberá interrumpir temporalmente el Bosutinib y una vez se normalicen, reanudar, o a criterio clínico, suspenderlo definitiva.

Si el incremento en las transaminasas, se acompaña de aumentos simultáneos de bilirrubina, pueden indicar lesión hepática inducida por el fármaco.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con bosutinib se asocia con diarrea y vómito, entonces en los pacientes con estas condiciones clínicamente importantes, se debería tener precaución y solo administrarse según riesgo-beneficio. Además, se debe administrar un fármaco antidiarreico y/o antiemético con reposición de líquidos. Estos efectos son reversibles si se interrumpe temporalmente el Bosutinib o se reduce la dosis. Debe evitarse la administración simultánea de la domperidona, por potenciar la probabilidad de prolongar el QT e inducir arritmias del tipo “torsade de pointes”.

Mielosupresión: Bosutinib puede originar este cuadro con anemia, neutropenia y trombocitopenia. Los recuentos sanguíneos semanales se requieren durante el primer mes, y luego mensualmente, o según criterio médico. Esta condición es igualmente reversible con la suspensión o reducción de la dosis.

Retención de líquidos: Puede asociarse esta condición con la administración del Bosutinib y se deberá monitorizar la aparición de derrame pleural o pericárdico, y edema pulmonar. Es igualmente reversible.

Lipasa sérica: Si se aumenta la lipasa y hay presencia de síntomas abdominales, el tratamiento debe interrumpirse y descartar pancreatitis.

Potencial proarrítmico: QT prolongado se ha observado en trazados EKG sin arritmia concomitante. Es necesario tener precaución en pacientes con antecedentes o riesgo de prolongación del QTc, y cardiopatía no controlada como infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva, angina inestable, bradicardia importante, o toma de medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT (azoles, antiarrítmicos etc). La hipocalcemia o la hipomagnesemia potencian este efecto. Se recomienda monitorizar el EKG pre-tratamiento, y cuando a criterio médico se indique. Antes de administrar Bosutinib se corregirá, si es necesario, la hipopotasemia o la hipomagnesemia, monitorizando sus niveles periódicamente.

Insuficiencia renal: La administración prolongada del Bosutinib puede provocar disminución clínicamente importante de la función renal en pacientes con LMC. Se deberá entonces evaluar la función renal pre-tratamiento y supervisarla rigurosamente durante el mismo, vigilando estrechamente los pacientes con factores de riesgo para disfunción renal: uso de medicamentos con potencial nefrotóxico, como diuréticos, IECA, BRAs y AINEs.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es deseable reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa. La creatinina se puede incrementar al inicio del tratamiento, e igualmente el (AUC) del Bosutinib en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa.

Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores o inductores del CYP3A. Igualmente el consumo de Jugo de toronja).

Advertencias: Infecciones: El Bosutinib predispone a la aparición de infecciones bacterianas, micóticas, vírales o por protozoos.

Reacciones adversas:

Diarrea, náusea, dolor abdominal, vómito, trombocitopenia, neutropenia, anemia, fatiga, pirexia, cefalea, tos, rash. Puede ocurrir elevación de las transaminasas, bilirrubinas totales y fosfatasa alcalina como signos de hepatotoxicidad que es reversible una vez se discontinúa el bosutinib. Se ha reportado retención de fluidos que puede manifestarse como efusiones pleurales o pericárdicas, edema pulmonar o periférico.

Interacciones:

Inhibidores del CYP3A. Evitar el uso concomitante: ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, troleandomicina, claritromicina, telitromicina, boceprevir, telaprevir, mibefradilo, nefazodona, conivaptán, zumo de toronja.

Algunos inhibidores moderados del CYP3A son: fluconazol, darunavir, eritromicina, diltiazem, dronedarona, atazanavir, aprepitant, amprenavir, fosamprenavir, imatinib, verapamilo, tofisopam, ciprofloxacino. Pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de bosutinib.

Inductores del CYP3A: Evitar el uso concomitante: rifampicina, fenitoína, carbamacepina, hierba de San Juan, rifabutina, fenobarbital o inductores moderados del CYP3A: bosentán, nafcilina, efavirenz, modafinilo, etravirina. Pueden disminuir la concentración plasmática de Bosutinib.

Inhibidores de bomba de protones (IBP): Considerar la alternativa de antiácidos, distanciando los momentos de administración (día-noche).

Antiarrítmicos y otras sustancias que pueden prolongar el intervalo QT: El Bosutinib debe usarse con precaución en los pacientes que tengan o que puedan presentar una prolongación del intervalo QT: antiarrítmicos como amiodarona, disopiramida,

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



procainamida, quinidina y sotalol. Otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT, como: cloroquina, halofantrina, claritromicina, domperidona, haloperidol, metadona y moxifloxacino. Estudios in vitro sugieren que el bosutinib podría aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos que sean sustratos de la gp-P, tales como digoxina, colchicina, tacrolimus y quinidina; agentes quimioterápicos como etopósido, doxorubicina y vinblastina; medicamentos inmunosupresores; corticoides como dexametasona; antirretrovirales inhibidores de la proteasa y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación recomendada:

500 mg orales una vez al día con los alimentos. El tratamiento se debe continuar hasta que aparezca progresión de la enfermedad o intolerancia del paciente. Si han transcurrido 12 horas de olvido omitir esa dosis y tomar normalmente la dosis del día siguiente.

Dosis Escalonada:

Pacientes con respuesta hematológica adecuada en la semana 8 o citogenética en la semana 12, se puede considerar un aumento en la dosis a 600 mg una vez al día con las comidas, siempre y cuando no presenten reacciones adversas mayores, y que estén tomando 500 mg al día.

Ajustes de dosis cuando se presentan reacciones adversas no hematológicas:

Transaminasas hepáticas elevadas:

Si la elevación de las transaminasas hepáticas es mayor de 5 veces al límite superior normal (LSN), se debe suspender el BOSUTINIB hasta que la recuperación sea menor o igual a $2,5 \times \text{LSN}$ y entonces se reanudará a una dosis de 400 mg una vez al día. Se deberá descontinuar si la recuperación tarda más de 4 semanas.

Si la elevación de transaminasas es mayor o igual a 3 veces el LSN y ocurre simultáneamente con elevaciones de bilirrubina superior a $2 \times \text{LSN}$ y fosfatasa alcalina inferior a $2 \times \text{LSN}$, se debe suspender el bosutinib.

Diarrea: Para CTCAE (por sus términos en inglés: Common Terminology Criteria for Adverse Events) de diarrea grado 3-4 (Grado 3: Severa o medicamento significativo pero que no amenaza la vida inmediatamente; indica o prolonga la hospitalización;

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



induce discapacidad; limita el autocuidado. Grado 4: Amenaza la vida y requiere intervención urgente) (en el caso específico de diarrea: aumento mayor o igual a 7 deposiciones/día más de la línea de base/tratamiento previo), el bosutinib puede ser suspendido hasta que la recuperación este en un grado menor o igual a 1 (Grado: 1 Síntomas leves, que implican tan solo observación clínica o diagnóstica; no está indicada la intervención). Una vez suceda esto el bosutinib puede reanudarse a una dosis de 400 mg una vez al día.

Por toxicidad no hematológica clínicamente significativa moderada o grave, se deberá suspender el bosutinib hasta que la toxicidad se haya resuelto; entonces considerar la reanudación del bosutinib a una dosis de 400 mg una vez al día. Si es clínicamente apropiado, considerar aumentar la dosis a 500 mg una vez al día.

Ajustes de la dosis para mielosupresión:

Se describen las reducciones de dosis por neutropenia y trombocitopenia severa o persistente a continuación.

Ajustes de dosis por neutropenia y trombocitopenia:

- Si el Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) es menor a $1000 \times 10^6/L$ o las plaquetas inferiores a $50.000 \times 10^6/L$: Suspender el Bosutinib hasta que el RAN sea mayor o igual a $1000 \times 10^6/L$ y las plaquetas sean mayores o iguales a $50.000 \times 10^6/L$.
- Si se produce recuperación dentro de las 2 semanas, reanudar el tratamiento con Bosutinib a la misma dosis.
- Si el hemograma se mantiene bajo durante más de 2 semanas después de su recuperación, reducir la dosis en 100 mg y reanudar el tratamiento.
- Si se repite la citopenia, reducir la dosis por un período adicional de 100 mg y reanudar el tratamiento.

Las dosis de menores de 300 mg/día no han sido evaluadas.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018013755 emitido mediante Acta No. 29 de 2018, numeral 3.1.6.7 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181093198

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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

**3.1.6.6. BETAHISTINA TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 48MG
BETAHISTINA TABLETAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 32MG**

Expediente : 20153711
Radicado : 20181226859
Fecha : 02/11/2018
Interesado : Farma De Colombia S.A.S

Composición:
Cada comprimido contiene 26mg de Betahistina Diclorhidrato

Forma farmacéutica:
Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones:
Vértigo de origen vestibular, Vértigo periférico, Vértigo posicional benigno, Síndrome de meniere

Contraindicaciones:
Alergia conocida al medicamento o a cualquiera de sus componentes.
Feocromocitoma. Pacientes con úlcera péptica activa.

Precauciones y advertencias:
Los pacientes con asma bronquial deben tratarse con precaución. También se aconseja precaución en pacientes con historia de úlcera péptica. No se recomienda su administración durante el embarazo, a menos que sea absolutamente indispensable y siempre bajo estricto control médico. La administración concomitante con antihistamínicos puede disminuir la efectividad de la Betahistina. Debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática.

Reacciones adversas:
Dentro de los eventos adversos reportados se pueden encontrar: Sincope, enrojecimiento, prurito, erupciones de la piel, náuseas, vómito, dolor abdominal,

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



diarrea, cefalea, fatiga, insomnio, mareo, visión borrosa, aumento en la frecuencia urinaria y broncoespasmo. Los más frecuentes son de índole gastrointestinal.

Interacciones:

Basados en datos de estudios “in vitro” indican una inhibición del metabolismo de la betahistina por drogas que inhiben monoamina oxidasa

(MAO), (por ejemplo, la selegilina).

Como la betahistina es un análogo de la histamina, una interacción con anti-histamínicos puede, afectar la eficacia de estos medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Las dosis recomendadas de Betahistina tabletas de liberación prolongada para adultos varían de 32-48 mg por día.

Las tabletas de liberación prolongada deben ser tomados una vez al día, aproximadamente a la misma hora.

La dosis debe ser individualmente adaptada de acuerdo con la respuesta terapéutica. Betahistina tabletas de liberación prolongada no está indicado en menores de 18 años, debido a que la información sobre seguridad y eficacia es insuficiente.

La duración del tratamiento será por el tiempo que el médico lo considere necesario y/o hasta la desaparición de los síntomas vertiginosos

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

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

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.6.7. NEUMOTROPIO

Expediente : 20132185
Radicado : 2017118277 / 20181216138
Fecha : 22/10/2018
Interesado : Exeltis S.A.S.

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

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

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

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

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

Dada su actividad anticolinérgica, el bromuro de tiotropio debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga (ver sección 4.8).

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

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inmediatamente, examinar al paciente y administrar un tratamiento alternativo, si es necesario.

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

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

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

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

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

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

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

Reacciones adversas:

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

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

La frecuencia se define utilizando el siguiente convenio:

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

Clasificación por Órganos y Sistemas / Término preferente MedDRA	Frecuencia
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u> Deshidratación	No conocida
<u>Trastornos del sistema nervioso</u> Mareo Cefalea Alteraciones del gusto Insomnio	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara
<u>Trastornos oculares</u> Visión borrosa Glaucoma Aumento de la presión intraocular	Poco frecuente Rara Rara
<u>Trastornos cardíacos</u> Fibrilación auricular Taquicardia supraventricular Taquicardia Palpitaciones	Poco frecuente Rara Rara Rara
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u> Faringitis Disfonía Tos Broncoespasmo Epistaxis Laringitis Sinusitis	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Rara Rara

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<u>Trastornos gastrointestinales</u> Sequedad de boca Reflujo gastroesofágico Estreñimiento Candidiasis orofaríngea Obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico Gingivitis Glositis Disfagia Estomatitis Náuseas Caries dental	Frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Rara Rara Rara Rara Rara Rara No conocida
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos del sistema inmunológico</u> Exantema Urticaria Prurito Hipersensibilidad (incluyendo reacciones inmediatas) Angioedema Reacción anafiláctica Infección cutánea, úlcera cutánea Sequedad de piel	Poco frecuente Rara Rara Rara Rara No conocida No conocida No conocida
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u> Tumefacción de las articulaciones	No conocida
<u>Trastornos renales y urinarios</u> Disuria Retención de orina	Poco frecuente Poco frecuente

Reacciones alérgicas

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

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

Broncoespasmo paradójico

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

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

Otra población especial

Con la edad pueden aumentar los efectos anticolinérgicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

Aunque no se han llevado a cabo estudios formales de interacción con otros fármacos, bromuro de tiotropio polvo para inhalación ha sido utilizado conjuntamente con otros medicamentos sin evidencia clínica de interacciones. Estos fármacos

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



incluyen los broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides orales e inhalados, utilizados habitualmente para el tratamiento de la EPOC.

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

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

Vía de administración:

Vía inhalatoria

Dosificación y Grupo etario:

Dosis recomendada

Adultos de 18 años de edad y mayores:

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

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

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

Poblaciones especiales

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

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

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

Población pediátrica

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

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

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

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

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017118277 emitido mediante Acta No. 21 de 2018, numeral 3.1.6.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

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

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

3.1.9 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.1.9.1 ADVIL® CONTRA LOS SÍNTOMAS DE LA GRIPA MULTISINTOMAS

Expediente : 19999305
Radicado : 20181237241
Fecha : 19/11/2018
Interesado : Procaps S.A.

Composición:

Cada capsula contiene 200mg de Ibuprofeno, 1 mg clorfeniramina maleato, 10 mg fenilefrina clorhidrato

Forma farmacéutica:

Capsula

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Medicación sintomática del resfriado común.

Contraindicaciones:

- Contraindicaciones: Reacción alérgica al ibuprofeno, salicilatos u otros antiinflamatorios no esteroides (aines) manifestada por broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angineurótico. Alergia a la clorfeniramina o a cualquiera de los componentes. No administrar en menores de 12 años de edad, si tiene historia actual o previa de úlcera o sangrado gastrointestinal, durante los últimos tres meses del embarazo, si está tomando antidepresivo que contenga un inhibidor de la monoamino oxidasa (imao) o después de dos semanas de suspender la medicina (imao).

- precauciones y advertencias: suspenda la administración y consulte a su médico: si nota una reacción alérgica que incluya: enrojecimiento de la piel, prurito o ampollas; si presenta vómito con sangre, sangre en las heces o heces negras. Consulte a su médico antes de administrarlo si usted tiene: una enfermedad del corazón, hipertensión, problemas para respirar o una enfermedad pulmonar crónica (tal como bronquitis crónica, asma o enfisema), glaucoma, diabetes, enfermedad tiroidea, problemas para orinar debido a un agrandamiento de la próstata, una enfermedad renal, si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (aine), anticoagulantes cumarínicos, si está tomando sedantes o tranquilizantes ya que estos pueden aumentar la somnolencia, si ha tomado recientemente medicamentos antihipertensivos o simpaticométicos, u otro medicamento o si ha consumido bebidas alcohólicas ya que estas pueden aumentar la somnolencia, si está embarazada o lactando, si usted está consumiendo ácido acetilsalicílico para la prevención a un infarto al miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebro vascular (acv), debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico. La administración concomitante con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de úlcera gastrointestinal y las complicaciones relacionadas. Se recomienda empezar tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con la administración de dosis bajas por períodos cortos de tiempo. Administración con precaución en mayores de 60 años, pacientes con insuficiencia hepática moderada, cirrosis hepática, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min). No sobrepase la dosis recomendada. Manténgase fuera del alcance de los niños. Consulte al médico si la fiebre o el dolor persisten por más de 3 días. No administre por más de 7 días a menos que esté

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ordenado por su médico. Puede producir somnolencia. Sea cuidadoso si maneja vehículos a motor u opera maquinaria. En caso de sobredosis accidental busque asistencia profesional o contacte un centro de control de intoxicación de inmediato.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Documento Local de Labeling (LLD) Advil® Contra los Síntomas de la Gripe Multisíntomas, Versión 2.0 del 30 de Octubre de 2018 según

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración

Adultos y niños mayores de 12 años (>40 Kg): Tomar 1 ó 2 cápsulas cada 6 a 8 horas mientras permanezcan los síntomas, sin exceder de 6 cápsulas (1200 mg de Ibuprofeno) en 24 horas. Tomar con alimentos, si persiste el dolor por más de 5 días, fiebre por más de 3 días, o empeoran con otros síntomas se debe suspender y consultar. Mayores de 65 años: se debe ajustar la dosis por el médico tratante. Insuficiencia renal, hepática o cardíaca: reducir la dosis. Administrar con precaución y con seguimiento médico.

Vía de administración: Oral.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

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

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No administre este producto si está tomando un antidepresivo que contenga un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) o después de dos semanas de suspender la medicina (IMAO).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico para que evalúe el riesgo beneficio antes de administrar el medicamento si usted tiene: problemas para respirar, tos crónica como la que ocurre al fumar o una enfermedad pulmonar crónica (tales como bronquitis crónica, asma o enfisema), enfermedad del corazón, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular no controladas, así mismo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular conocidos, enfermedad renal, problemas para orinar debido a un agrandamiento de la próstata, diabetes, enfermedad tiroidea, glaucoma, desordenes de la coagulación, alteraciones hematológicas, insuficiencia hepática, cirrosis o enfermedades del tracto gastrointestinal, en particular gastritis o úlcera gástrica o duodenal, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Si Ud. ha sufrido una apoplejía o si está tomando otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE). El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA), anticoagulantes (por ejemplo warfarina), antiagregantes plaquetarios, corticoides orales o antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones. Consulte con su médico si está consumiendo ácido acetilsalicílico o algún otro antiagregante plaquetario para la prevención de un infarto de miocardio (cardioprotector) o un accidente cerebrovascular (ACV) debido a que el ibuprofeno puede disminuir el beneficio del ácido acetilsalicílico. No se recomienda el uso simultáneo de dos antiinflamatorios tipo AINE, por tanto no se recomienda el consumo de ibuprofeno simultáneamente con medicamentos que contengan diclofenaco, naproxeno, nimesulida, ketoprofeno, meloxicam, celecoxib y similares.

Se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales en asociación con la utilización de AINEs. Los AINEs pueden enmascarar los síntomas de las infecciones. Se ha observado meningitis aséptica con el tratamiento de ibuprofeno, más probable en pacientes con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del colágeno, y en pacientes sin patología crónica, se debe tener precaución. Suspenda la administración y consulte a su médico si nota una reacción que incluya: enrojecimiento de la piel, rash, ampollas, si presenta vomito con sangre, sangre en las heces o heces negras, dolor de cabeza o dolor abdominal, algunas de estas reacciones pueden ser mortales. Los pacientes con antecedentes de alergia al ácido

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



acetilsalicílico o a otros AINEs tienen mayor riesgo de ser alérgicos al ibuprofeno. En algunos pacientes se recomienda usar un medicamento adicional para disminuir el riesgo de ulceración y sangrado digestivos. El riesgo de ulceración y sangrado del tubo digestivo se incrementa con las dosis más altas o con el consumo simultáneo de dos AINEs por tanto se debe empezar el tratamiento con la dosis efectiva más baja. La administración continua a largo plazo puede incrementar el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, así como mayor riesgo de daño de la función renal. El riesgo de daño renal con ibuprofeno se incrementa en pacientes deshidratados o que tengan alteración de la función renal, hepática o cardíaca, o que consuman ciertos medicamentos. Los efectos secundarios pueden ser minimizados con el uso de dosis bajas por cortos periodos de tiempo. Si usted tiene 60 años de edad o más consulte a su médico antes de utilizar, los pacientes de mayor edad tienen mayor riesgo de reacciones adversas más severas.

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 5 días, o si la fiebre empeora o persiste por más de 3 días o está acompañada de rash. Los pacientes que consuman ibuprofeno por tiempo prolongado deben realizarse periódicamente exámenes para evaluar las funciones renal, hepática, hematológica y cardiovascular. Manténgase fuera del alcance de los niños. Evite tomar este producto con el consumo excesivo de alcohol (3 o más bebidas al día). Pregunte a su médico antes de usar si usted está embarazada o lactando, se recomienda utilizarlo solo si es estrictamente necesario durante los dos primeros trimestre de embarazo o en la lactancia, está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo. Fertilidad: puede disminuir la fertilidad por efecto de la inhibición de la ciclooxigenasa y alteraciones en la ovulación. Efecto es reversible con la suspensión del tratamiento. Lactancia: no se recomienda el uso de ibuprofeno durante la lactancia debido al riesgo potencial de inhibir la síntesis de prostaglandinas en el neonato.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar 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.

Nuevas interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Consulte a su médico antes de tomar este producto: Si usted está tomando o ha tomado recientemente medicamentos antihipertensivos o simpaticomiméticos. Si está

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tomando sedantes o tranquilizantes, ya que se puede presentar mayor somnolencia. Evite tomar bebidas alcohólicas, pueden aumentar la somnolencia.

(Información obligatoria para profesionales de la salud únicamente)

Se requiere precaución cuando el ibuprofeno se combina con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) debido a un incremento en el riesgo de sangrado gastrointestinal.

Se debe tener precaución cuando el ibuprofeno se combina con litio, debido a un aumento de las concentraciones plasmáticas de litio.

Efecto potenciado de los anticoagulantes orales, debe controlarse el tiempo de protrombina durante la primera semana, así como prever un posible ajuste de dosis del anticoagulante en caso de tratamiento concomitante prolongado.

Los AINEs pueden reducir la eficacia de los antihipertensivos, incluidos los IECAS o betabloqueantes. El tratamiento conjunto con Inhibidores de la ECA puede asociarse al riesgo de insuficiencia renal aguda. El ibuprofeno no se debe utilizar en asociación con otro antiinflamatorio, tanto esteroideo como no esteroideo, ya que puede aumentar el riesgo de reacciones adversas. El ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria en uso concomitante, sin embargo no se ha concluido. El uso concomitante con baclofeno puede potenciar la toxicidad del baclofeno. La administración con ciclosporina o tacrolimus puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad debido a la reducción de la síntesis renal de las prostaglandinas. En caso de administrarse concomitantemente, deberá vigilarse estrechamente la función renal. La administración de ibuprofeno con resinas de intercambio iónico (colestiramina) produce disminución de la absorción del ibuprofeno con posible disminución de su efecto. Se puede potenciar el efecto ulcerogénico tras la administración con corticoides. Se ha encontrado en algunos casos un incremento de los niveles plasmáticos de digoxina, fenitoína y litio con la administración conjunta. El ibuprofeno puede reducir la eficacia de los diuréticos tiazídicos y la furosemida, debido a una inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas, por lo que se debe tener precaución en la terapia combinada. El ibuprofeno puede en ocasiones aumentar la toxicidad del metrotexato. La administración conjunta y hasta 12 días después de ibuprofeno y mifepristona puede disminuir teóricamente la eficacia de la mifepristona. En pacientes con tratamiento en combinación con Pentoxifilina puede aumentar el riesgo de hemorragia, se recomienda monitorización. La administración conjunta con probenecid o sufinpirazona podría provocar aumento de las concentraciones plasmáticas de ibuprofeno, podría requerir ajuste de dosis.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso concomitante con quinolonas en animales se ha evidenciado que puede aumentar el riesgo de convulsiones.

El uso conjunto con tacrina puede potenciar la toxicidad de la tacrina, con episodios de delirio.

La administración de ibuprofeno y trombolíticos podría aumentar la hemorragia. En manejo conjunto con zidovudina se podría aumentar el riesgo de toxicidad sobre los hematíes a través de los efectos en reticulocitos, generando anemia grave unas semanas después de la administración del AINE. Se requiere la vigilancia de valores hemáticos.

El consumo habitual de alcohol representa un riesgo aumentado de hemorragia gástrica, se debe evitar el uso con estos consumos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que las advertencias, precauciones, interacciones y eventos adversos deben ser para cada uno de los principios activos. Adicionalmente, la Sala considera que en advertencias se debe colocar que puede producir somnolencia.

Así mismo, en el ítem efectos para la capacidad de conducir y utilizar maquinas debe referir la asociación.

**3.1.9.2 LANRETULINE® 60mg
LANRETULINE® 90mg
LANRETULINE® 120mg**

Expediente : 20023537 / 20023535 / 20023534
Radicado : 20181237205 / 20181237207 / 20181237212
Fecha : 19/11/2018
Interesado : Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A.

Composición:

Cada jeringa pre-llenada contiene 60mg de Lanreotida

Cada jeringa pre-llenada contiene 90mg de Lanreotida

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada jeringa pre-llenada contiene 120mg de Lanreotida

Forma farmacéutica:
Solución inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento de pacientes con acromegalia en los que el tratamiento quirúrgico y/o la aplicación de radioterapia (tratamientos convencionales) es inadecuado o ineficaz.- tratamiento de los síntomas clínicos asociados a los tumores neuroendocrinos (tumores carcinoides, vipomas: tumor endocrino péptido intestinal vasoactivo, gastrinomas, glucagonomas, insulinomas), en pacientes adultos.- tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (gep-nets) grado 1 y subconjunto del grado 2 (índice de ki-67 hasta el 10%); del intestino medio, pancreáticos o de origen desconocido si los sitios del intestino posterior han sido excluidos, en pacientes adultos con enfermedad metastásica o localmente avanzada no resecable.

Contraindicaciones: Embarazo y lactancia. Pacientes diabéticos no insulino-dependientes, debe realizarse un monitoreo estricto de la glicemia, durante el tratamiento. En los pacientes diabéticos insulino dependientes, los requerimientos de insulina se pueden reducir (inicialmente un 25%), y luego la dosis debe ser adaptada y controlada de acuerdo a los niveles de glucemia. Pacientes no diabéticos: en algunos casos puede que haya un aumento transitorio de los niveles de glucosa en sangre. En síndromes carcinoides, lanreótida no debe administrarse en caso de tumor intestinal obstructivo. Es aconsejable, antes de iniciar el tratamiento con lanreótida y durante tratamientos prolongados, realizar ecografía de la vesícula biliar cada seis meses. Si se aumenta la esteatorrea durante el tratamiento es aconsejable complementarlo con extractos pancreáticos. En caso de insuficiencia renal o hepática, debido a la amplia ventana terapéutica de lanreótida, no es necesario modificar la dosis en estas circunstancias.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión2018-09-11_Somatuline_PI_spanish

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para prescribir versión 2018-09-11_Somatuline_PI_spanish

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración

Las jeringas prellenadas de Lanretuline Autogel están disponibles en concentraciones de dosis de 60 mg, 90 mg, y 120 mg.

Posología

Tratamiento de la acromegalia:

La dosis recomendada inicial es de 60 a 120 mg, administrados cada 28 días.

En general, en los pacientes tratados anteriormente con Lanretuline 30 mg con una dosis cada 14 días, la dosis inicial de Lanretuline Autogel debe ser de 60 mg cada 28 días, y en los pacientes tratados anteriormente con Lanretuline 30 mg con una dosis cada 10 días, la dosis inicial de Lanretuline Autogel debe ser 90 mg cada 28 días. Alternativamente, los pacientes bien controlados con Lanretuline 30 mg cada 14 días pueden ser tratados con Lanretuline Autogel 120 mg cada 56 días y los pacientes bien controlados con Lanretuline 30 mg cada 10 días pueden ser tratados con Lanretuline Autogel 120 mg cada 42 días. A partir de ahí, la dosis debe ser calculada para cada individuo dependiendo de la respuesta del paciente (evaluada por la mejora de los síntomas y/o la reducción de los niveles de GH y/o IGF1).

Si no se alcanza la respuesta deseada, la dosis puede aumentarse a 120 mg cada 28 días.

La dosis puede reducirse, si se obtiene el control total de los parámetros clínicos (niveles de GH por debajo de 1 ng/mL, niveles normales de IGF1 y desaparición de los síntomas).

El médico determinará la frecuencia con que deben controlarse los síntomas y los niveles de GH e IGF1, dependiendo de la condición clínica del paciente. Si el paciente está esperando por una cirugía, el régimen de administración es de una inyección subcutánea profunda de Lanretuline Autogel 90 mg cada 28 días.

En pacientes bien controlados con Lanreotida, Lanretuline Autogel 120 mg se puede administrar cada 42 ó 56 días. Por ejemplo, los pacientes bien controlados con Lanretuline Autogel 60 mg inyectado cada 28 días, pueden ser tratados con Lanretuline Autogel 120 mg cada 56 días y los pacientes bien controlados con Lanretuline Autogel 90 mg inyectado cada 28 días, pueden ser tratados con Lanretuline Autogel 120 mg cada 42 días.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento de los síntomas clínicos asociados con tumores neuroendocrinos:

La dosis inicial recomendada es de 60 a 120 mg administrados cada 28 días. La dosis se ajustará según la mejoría observada.

Tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos en pacientes adultos con enfermedad metastásica o localmente avanzada no resecable:

La dosis recomendada de Lanretuline Autogel es una inyección de 120 mg administrada cada 28 días. El tratamiento con Lanretuline Autogel debe continuar tanto como se necesite para el control del tumor.

Pacientes con insuficiencia hepática/renal:

En pacientes con insuficiencia renal o hepática no se necesita ningún ajuste de dosis, debido al amplio rango terapéutico de la Lanreotida (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Pacientes de edad avanzada:

En ancianos, no es necesario ajustar la dosis debido al amplio rango terapéutico de la Lanreotida (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Niños y adolescentes.

No se recomienda el uso de la Lanretuline® Autogel en niños o adolescentes debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Forma de Administración

Lanretuline Autogel debe ser inyectada por vía subcutánea profunda en el cuadrante superior externo del glúteo o en la parte superior externa del muslo por profesionales de la salud.

Para los pacientes que reciben dosis estables de Lanretuline Autogel y luego de una capacitación apropiada por parte de profesionales de la salud, el producto puede ser administrado ya sea por vía subcutánea profunda en la parte superior externa del muslo por el paciente o bien por vía subcutánea profunda en el cuadrante superior externo del glúteo por una persona capacitada.

La decisión respecto de la administración por parte del paciente o de una persona capacitada debe ser adoptada por el profesional de la salud.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Independientemente del sitio de inyección, no debe pellizcarse la piel y la aguja debe insertarse rápida y totalmente, en forma perpendicular a la piel. El sitio de la inyección se debe alternar entre el lado derecho y el izquierdo.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a Lanreotida, somatostatina, péptidos relacionados o a cualquiera de los excipientes de Lanretuline Autogel.

Precauciones y advertencias especiales para su uso

Colelitiasis y cálculos vesicales

Lanreotida puede reducir la motilidad de la vesícula biliar y conllevar a la formación de cálculos biliares. La litiasis biliar, es generalmente asintomática, por lo tanto, se recomienda realizar una ecografía de la vesícula antes de iniciar el tratamiento y periódicamente cada seis meses, de ahí en adelante, en tratamientos prolongados. Los cálculos sintomáticos deben tratarse según lo indicado clínicamente.

Hiperglucemia e hipoglucemia

Los estudios de farmacología animal y humana demuestran que Lanreotida, como la somatostatina y sus análogos, inhibe la secreción de insulina y de glucagón. Por lo tanto, los pacientes tratados con Lanretuline Autogel pueden experimentar hipoglucemia o hiperglucemia. Los niveles de glucosa en sangre deben monitorearse de manera estricta cuando se inicia el tratamiento con Lanreotida o cuando se modifica la dosis. En pacientes diabéticos no insulino-dependientes, debe realizarse un monitoreo estricto de la glucemia durante el tratamiento. En los pacientes diabéticos insulino-dependientes, los requerimientos de insulina se pueden reducir (inicialmente un 25%) y luego la dosis debe ser ajustada según corresponda, de acuerdo con los niveles de glucemia.

Hipotiroidismo

Se han observado disminuciones leves de la función tiroidea durante el tratamiento con Lanreotida en pacientes con acromegalia, si bien el hipotiroidismo clínico es poco común (<1%). Se deben realizar exámenes de la función tiroidea cuando se indique clínicamente.

Bradicardia

En pacientes sin problemas cardíacos subyacentes, Lanreotida puede llevar a una disminución de la frecuencia cardíaca sin alcanzar necesariamente el umbral de

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



bradicardia (<60 latidos por minuto). Los pacientes que sufren de trastornos cardíacos, antes de iniciar la administración de Lanreotida, pueden presentar bradicardia sinusal y por lo tanto debe controlarse la frecuencia cardíaca. Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento en pacientes con bradicardia.

Si se aumenta la esteatorrea durante el tratamiento, es aconsejable complementarlo con extractos pancreáticos

Nuevas reacciones adversas:

Los efectos indeseados informados por pacientes con acromegalia y GEP-NET tratados con Lanreotida en estudios clínicos se listan según los correspondientes sistemas y órganos de acuerdo con la siguiente clasificación: Muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Las reacciones adversas a medicamentos más comúnmente esperadas tras el tratamiento con Lanreotida son los trastornos gastrointestinales (los que más suelen informarse son diarrea y dolor abdominal, usualmente leves o moderados y transitorios), colelitiasis (generalmente asintomática) y reacciones en el sitio de inyección (dolor, nódulos e induración).

El perfil de efectos indeseados es similar para todas las indicaciones.

Clasificación por sistemas	Muy Comunes ($\geq 1/10$)	Comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	poco comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Experiencia de seguridad post-comercialización (Frecuencia Desconocida)
Investigaciones complementarias		ALAT elevada*, ASAT anormal*, ALAT anormal*, bilirrubina sanguínea elevada*, glucemia elevada*, hemoglobina glicosilada elevada, peso disminuido, enzimas pancreáticas disminuidas**	ASAT elevada*, fofatasa alcalina sanguínea elevada*, bilirrubina sanguínea anormal*, sodio sanguíneo disminuido*	
Infestaciones e infecciones				Absceso en el sitio de inyección

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos cardíacos		Bradicardia sinusal*		
Trastornos del sistema nervioso		Mareos, dolor de cabeza, letargia**		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, heces blandas*, dolor abdominal	Náusea, vómito, estreñimiento, flatulencia, distensión abdominal, malestar abdominal, dispepsia, esteatorrea**	Heces decoloradas*	Pancreatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, hipotricosis*		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipoglucemia, apetito disminuido**, hiperglucemia, diabetes mellitus		
Trastornos vasculares			Sofocos*	
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		Astenia, fatiga, reacciones en el sitio de inyección (dolor, masa, induración, nódulo, prurito)		
Trastornos hepatobiliares	Colelitiasis	Dilatación biliar*		Colecistitis
Trastornos psiquiátricos			Insomnio*	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor musculoesquelético**, mialgia**		
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones alérgicas (incluyendo angioedema, anafilaxis, hipersensibilidad)

* Con base en un conjunto de estudios realizados con pacientes acromegálicos

** Con base en un conjunto de estudios realizados con pacientes con GEP-NET

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas interacciones:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Los efectos farmacológicos gastrointestinales de Lanretuline Autogel pueden ocasionar la reducción de la absorción intestinal de medicamentos administrados de forma concomitante.

La administración concomitante de ciclosporina con Lanreotida puede disminuir la biodisponibilidad relativa de la ciclosporina y, por lo tanto, se puede necesitar del ajuste de la dosis de ciclosporina para mantener los niveles terapéuticos.

Las interacciones con compuestos altamente unidos al plasma son poco probables teniendo en cuenta la unión moderada de la Lanreotida a las proteínas séricas (unión sérica promedio de 78%).

Los datos publicados limitados indican que la administración concomitante de análogos de somatostatina y bromocriptina puede aumentar la disponibilidad de la bromocriptina.

La administración concomitante de fármacos que induzcan bradicardia (p.ej., betabloqueadores) puede tener un efecto aditivo sobre la reducción leve de la frecuencia cardíaca asociada a la Lanreotida. Puede ser necesario ajustar la dosis de tales medicamentos concomitantes.

Los datos publicados limitados indican que los análogos de la somatostatina podrían reducir la depuración metabólica de los compuestos conocidos que son metabolizados por las enzimas del citocromo P450, lo cual puede deberse a la supresión de la hormona del crecimiento. Puesto que no es posible descartar que la Lanreotida pueda tener este efecto, otros fármacos principalmente metabolizados por CYP3A4 y que posean un bajo índice terapéutico (por ejemplo, quinidina, terfenadina) deben utilizarse entonces con precaución.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos considera que teniendo en cuenta que en la solicitud, inserto e información para prescribir el interesado se refiere al producto lanretuline® autogel debe aclarar puesto que el nombre del producto de la solicitud es es lanretuline® (teniendo en cuenta que el producto de la referencia es de liberación prolongada).

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.9.3 PHARMATON CAPLETS

Expediente : 19930203
Radicado : 20181238225
Fecha : 20/11/2018
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene:

Beta-caroteno 4.8mg
Colecalciferol 200 ui
Vitamina e 10mg
Tiamina nitrato 1.4mg
Riboflavina 1.6mg
Piridoxina clorhidrato 2mg
Cianocobalamina 0.001mg
Ácido ascorbico 60mg
Sulfato de hierro (ii) equivalente a hierro 10mg
Sulfato de zinc monohidrato equivalente a zinc 1mg
Sulfato de cobre (ii) anhidro equivalente a cobre 2mg
Sulfato de manganeso (ii) monohidrato equivalente a manganeso 2.5mg
Nicotinamida 18mg
Ácido fólico 0.2mg
Biotina 0.15mg
Selenito de sodio equivalente a selenio 0.05mg
Óxido de magnesio equivalente a magnesio 40mg
Fosfato de calcio anhidro equivalente a calcio 100mg

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Indicaciones:

Suplemento multivitamínico para suplir las deficiencias de vitaminas y minerales en los estados carenciales.

Contraindicaciones:

Ninguna conocida

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Pharmaton® Caplets tabletas recubiertas - CCDS V.1.0 Fecha de revisión 23 de octubre de 2018

Nueva dosificación:

Adultos:

La dosis diaria recomendada es una tableta ingerida con los alimentos, preferiblemente con el desayuno.

Niños:

No se recomienda para niños menores de 12 años.

Tercera edad:

No existen recomendaciones especiales para personas de la tercera edad.

Poblaciones especiales

Pacientes diabéticos: Este producto contiene 400 mg de carbohidratos por tableta.

Nuevas contraindicaciones:

Pharmaton® Caplets está contraindicado cuando hay alteraciones del metabolismo de calcio (por ejemplo: hipercalcemia e hipercalcemia), en hipervitaminosis A o D, en insuficiencia renal, durante la terapia con retinoides (por ejemplo, contra el acné), o vitamina D y en la hipersensibilidad conocida a cualquiera de los ingredientes o compuestos del producto.

En casos eventuales de condiciones hereditarias que pueden ser incompatibles con algún excipiente del producto, el uso del producto se contraindica.

Nuevas reacciones adversas:

Se usa el sistema CIOMS para la clasificación de acuerdo a la frecuencia de las reacciones adversas:

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy común $\geq 10\%$; Común ≥ 1 y $< 10\%$; Poco común ≥ 0.1 y $< 1\%$; Rara ≥ 0.01 y $< 0.1\%$; Muy rara $< 0.01\%$; No conocida (su frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune

No conocida: hipersensibilidad.

Trastornos psiquiátricos:

No conocida: insomnio.

Trastornos del sistema inmune

Común: dolor de cabeza.

No conocida: mareo.

Trastornos del sistema gastrointestinal

Común: náuseas, vómito.

Poco común: diarrea.

No conocida: dolor abdominal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

No conocida: rash, prurito.

Nuevas interacciones:

El efecto de los anticoagulantes orales (como la warfarina) puede verse reducido en caso de consumo concomitante con preparaciones de ginseng. Pacientes bajo tratamiento anticoagulante deben buscar concepto médico antes de comenzar a tomar este producto.

Se conocen interacciones entre el Hierro y las tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina, minociclina), la vitamina B6 y la L-Dopa. Los pacientes que toman cualquiera de estos medicamentos deben buscar concepto médico antes de empezar a tomar este producto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos:

- **Información para Prescribir Pharmaton® Caplets tabletas recubiertas - CCDS V.1.0 Fecha de revisión 23 de octubre de 2018**

Nueva dosificación:

Adultos:

La dosis diaria recomendada es una tableta ingerida con los alimentos, preferiblemente con el desayuno.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Niños:

No se recomienda para niños menores de 12 años.

Tercera edad:

No existen recomendaciones especiales para personas de la tercera edad.

Poblaciones especiales

Pacientes diabéticos: Este producto contiene 400 mg de carbohidratos por tableta.

Nuevas contraindicaciones:

Pharmaton® Caplets está contraindicado cuando hay alteraciones del metabolismo de calcio (por ejemplo: hipercalcemia e hipercalciuria), en hipervitaminosis A o D, en insuficiencia renal, durante la terapia con retinoides (por ejemplo, contra el acné), o vitamina D y en la hipersensibilidad conocida a cualquiera de los ingredientes o compuestos del producto.

En casos eventuales de condiciones hereditarias que pueden ser incompatibles con algún excipiente del producto, el uso del producto se contraindica.

Nuevas reacciones adversas:

Se usa el sistema CIOMS para la clasificación de acuerdo a la frecuencia de las reacciones adversas:

Muy común $\geq 10\%$; Común ≥ 1 y $< 10\%$; Poco común ≥ 0.1 y $< 1\%$; Rara ≥ 0.01 y $< 0.1\%$; Muy rara $< 0.01\%$; No conocida (su frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune

No conocida: hipersensibilidad.

Trastornos psiquiátricos:

No conocida: insomnio.

Trastornos del sistema inmune

Común: dolor de cabeza.

No conocida: mareo.

Trastornos del sistema gastrointestinal

Común: náuseas, vómito.

Poco común: diarrea.

No conocida: dolor abdominal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

No conocida: rash, prurito.

Nuevas interacciones:

El efecto de los anticoagulantes orales (como la warfarina) puede verse reducido en caso de consumo concomitante con preparaciones de ginseng. Pacientes bajo tratamiento anticoagulante deben buscar concepto médico antes de comenzar a tomar este producto.

Se conocen interacciones entre el Hierro y las tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina, minociclina), la vitamina B6 y la L-Dopa. Los pacientes que toman cualquiera de estos medicamentos deben buscar concepto médico antes de empezar a tomar este producto.

Adicionalmente, la Sala recomienda llamar a revisión de oficio al producto de la referencia para que sea reclasificado como suplemento dietario dada las concentraciones del producto y la indicación aprobada.

3.1.9.4 SINUTAB® PLUS

Expediente : 20067026
Radicado : 20181242690
Fecha : 26/11/2018
Interesado : Johnson & Johnson de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 5mg de fenilefrina clorhidrato + 500mg de acetaminofen + 2mg de maleato de clorfeniramina

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de los síntomas asociados al resfriado común.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes, pacientes tratados concomitante con inhibidores MAO ni hasta dos semanas se haber suspendido su uso pues puede causar aumento en la presión arterial o crisis hipertensiva, hipertensión arterial, hipertiroidismo,

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



diabetes mellitus, insuficiencia renal y hepática grave, enfermedades cardiovasculares graves (como enfermedad coronaria angina de pecho), taquicardia, pacientes en tratamiento con betabloqueantes glaucoma, niños menores de 12 años.

Precauciones y advertencias:

Contiene paracetamol. No administrar otros medicamentos que contengan paracetamol, ácido acetil salicílico o salicilatos. Dosis mayor a la recomendada pueden causar daño hepático y/o renal. Consulte a su médico en caso del alcoholismo crónico, enfermedades hepáticas, enfermedades renales, consumir medicamentos anticolinérgicos, para la hipertensión, estimulantes o depresores del SNC, afección respiratoria, como el enfisema, la bronquitis crónica o asma bronquial aguda o crónica glaucoma o hiperplasia de próstata con retención de orina. Si la fiebre persiste más de 3 días de tratamiento, el dolor o los otros síntomas durante más de 5 días, o bien los síntomas empeoran o aparecen otros nuevos, se deberá evaluar la situación clínica y consultar un médico. Los pacientes en tratamiento con antidepresivos tricíclicos o maprotilina u otros medicamentos con acción anticolinérgica, con clorfeniramina deberán comunicar lo antes posible, si los padecen, la aparición de problemas gastrointestinales, ya que podría producirse íleo paralítico. Se puede producir sensibilidad cruzada: los pacientes que no toleran un antihistamínico, también pueden no tolerar otros antihistamínicos. Puede producir somnolencia. Se recomienda no conducir vehículos, ni maquinaria pesada, puede producir: vértigo o hipotensión en menores de 60 años. Evite la ingesta de alcohol, sedantes, tranquilizantes u otros medicamentos depresores del SNC pues puede aumentar el efecto sedativo.

Pacientes con enfermedades del corazón, de la tiroides, presión arterial alta, o diabetes, no deben tomar a menos que su médico lo indique. Reacciones cutáneas graves han sido reportadas en pacientes que recibieron paracetamol. Los síntomas pueden incluir: enrojecimiento de la piel, ampollar y erupción. Si se producen reacciones de la piel o las existentes empeoran, deje de usarlo y busque ayuda médica de inmediato.

Uso en embarazo y lactancia:

No se recomienda su uso durante este periodo sin consultar a su médico.

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:

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

- Modificación de dosificación
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181242690

Nueva dosificación:

Posología: Adultos y para niños mayores de 12 años que pesen más de 35 kg: 1 tableta cada 6 horas. Máximo 6 tabletas al día. No exceder la dosis recomendada.

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:

- **Modificación de dosificación**
- **Inserto allegado mediante radicado No. 20181242690**

Nueva dosificación:

Posología: Adultos y para niños mayores de 12 años que pesen más de 35 kg: 1 tableta cada 6 horas. Máximo 6 tabletas al día. No exceder la dosis recomendada.

3.1.9.5 PHARMATON® VITALITY

Expediente : 20043501
Radicado : 20181242555
Fecha : 26/11/2018
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Capsula blanda contiene:

Vitamina a 2667 ui

Colecalciferol 200 UI

Acetato de D,L-alfa-tocoferol 14.9 mg

Tiamina mononitrato 1.4 mg

Riboflavina 1.6 mg

Hidroxiclورو de piridoxina 2.0 mg

Cianocobalamina 1.0 mcg

Biotina 150.0 mcg

Nicotinamida 18.0 mg

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Ácido ascórbico 60.0 mg
Ácido fólico 0.1 mg
Sulfato de cobre en base seca como cobre 2.0 mg
Sulfato de mangaso monohidrato como manganeso 2.5 mg
Sulfato de magnesio en base seca como magnesio 10.0 mg
Sulfato ferroso en base seca como hierro 10.0 mg
Sulfato de zinc como zinc 1.0 mg
Fosfato ácido de calcio anhidro como calcio 100.0 mg
Selenato de sodio en base seca como selenio 0.05 mg
Lecitina 100.0 mg

Forma farmacéutica:
Capsula blanda

Indicaciones:
Suplemento multivitaminico para suplir las deficiencias de vitaminas y minerales en los estados carenciales.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a alguno de sus componentes.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Pharmaton® Vitality cápsulas - CCDS V.1.0 Fecha de revisión 22 de octubre de 2018

Nueva dosificación:

Adultos:

La dosis diaria recomendada es una cápsula ingerida con los alimentos, preferiblemente con el desayuno.

Niños:

No se recomienda para niños menores de 12 años.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Tercera edad:

No existen recomendaciones especiales para personas de la tercera edad.

Poblaciones especiales

Pacientes diabéticos: Este producto contiene 308 mg de carbohidratos por cápsula

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de sus componentes. Pharmaton® Vitality cápsulas está contraindicado cuando hay alteraciones del metabolismo del calcio (por ejemplo: hipercalcemia e hipercalciauria), en hipervitaminosis A o D, en insuficiencia renal durante la terapia con retinoides (por ejemplo, contra el acné), o vitamina D y en la hipersensibilidad conocida a algunos de los ingredientes o compuestos.

Este producto está contraindicado en pacientes con historia de alergia a la soya o al maní.

En casos eventuales de condiciones hereditarias que pueden ser incompatibles con algún excipiente del producto, el uso del producto se contraindica.

Nuevas reacciones adversas:

Efectos secundarios:

Se usa el siguiente sistema CIOMS para la clasificación de acuerdo a la frecuencia de las reacciones adversas:

Muy común $\geq 10\%$; Común ≥ 1 y $< 10\%$; Poco común ≥ 0.1 y $< 1\%$; Rara ≥ 0.01 y $< 0.1\%$; Muy rara $< 0.01\%$; No conocida (su frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune

No conocida: hipersensibilidad.

Trastornos psiquiátricos:

No conocida: insomnio.

Trastornos del sistema inmune

Común: dolor de cabeza.

No conocida: mareo.

Trastornos del sistema gastrointestinal

Común: náuseas, vómito.

Poco común: diarrea.

No conocida: dolor abdominal.

Acta No. 06 de 2019 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
No conocida: rash, prurito.

Nuevas interacciones:

El efecto de los medicamentos anticoagulantes (por ejemplo warfarina) puede verse potencialmente reducido en caso de consumo concomitante con preparaciones con ginseng. Los pacientes bajo tratamiento con medicamentos anticoagulantes, deben buscar concepto médico antes de comenzar a tomar este producto.

Se conocen interacciones entre el Hierro y las tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina, minociclina), la vitamina B6 y la L-Dopa. Los pacientes que toman cualquier de estos medicamentos deben buscar concepto médico antes de iniciar la toma de este producto.

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

- **Modificación de dosificación**
 - **Modificación de contraindicaciones**
 - **Modificación de reacciones adversas**
 - **Modificación de interacciones**
 - **Información para Prescribir Pharmaton® Vitality cápsulas - CCDS V.1.0**
- Fecha de revisión 22 de octubre de 2018

Nueva dosificación:

Adultos:

La dosis diaria recomendada es una cápsula ingerida con los alimentos, preferiblemente con el desayuno.

Niños:

No se recomienda para niños menores de 12 años.

Tercera edad:

No existen recomendaciones especiales para personas de la tercera edad.

Poblaciones especiales

Pacientes diabéticos: Este producto contiene 308 mg de carbohidratos por cápsula

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de sus componentes. Pharmaton® Vitality cápsulas está contraindicado cuando hay alteraciones del metabolismo del calcio (por ejemplo: hipercalcemia e hipercalcemia), en hipervitaminosis A o D, en insuficiencia renal durante la terapia con retinoides (por ejemplo, contra el acné), o vitamina D y en la hipersensibilidad conocida a algunos de los ingredientes o compuestos.

Este producto está contraindicado en pacientes con historia de alergia a la soya o al maní.

En casos eventuales de condiciones hereditarias que pueden ser incompatibles con algún excipiente del producto, el uso del producto se contraindica.

Nuevas reacciones adversas:

Efectos secundarios:

Se usa el siguiente sistema CIOMS para la clasificación de acuerdo a la frecuencia de las reacciones adversas:

Muy común $\geq 10\%$; Común ≥ 1 y $< 10\%$; Poco común ≥ 0.1 y $< 1\%$; Rara ≥ 0.01 y $< 0.1\%$; Muy rara $< 0.01\%$; No conocida (su frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune

No conocida: hipersensibilidad.

Trastornos psiquiátricos:

No conocida: insomnio.

Trastornos del sistema inmune

Común: dolor de cabeza.

No conocida: mareo.

Trastornos del sistema gastrointestinal

Común: náuseas, vómito.

Poco común: diarrea.

No conocida: dolor abdominal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

No conocida: rash, prurito.

Nuevas interacciones:

Acta No. 06 de 2019 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El efecto de los medicamentos anticoagulantes (por ejemplo warfarina) puede verse potencialmente reducido en caso de consumo concomitante con preparaciones con ginseng. Los pacientes bajo tratamiento con medicamentos anticoagulantes, deben buscar concepto médico antes de comenzar a tomar este producto.

Se conocen interacciones entre el Hierro y las tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina, minociclina), la vitamina B6 y la L-Dopa. Los pacientes que toman cualquier de estos medicamentos deben buscar concepto médico antes de iniciar la toma de este producto.

Adicionalmente, la Sala recomienda llamar a revisión de oficio al producto de la referencia para que sea reclasificado como suplemento dietario dada las concentraciones del producto y la indicación aprobada.

3.1.9.6 TRAMADOL CLORHIDRATO INYECTABLE X 100 MG/2 ML

Expediente : 53286
Radicado : 20181246974
Fecha : 30/11/2018
Interesado : Genfar S.A.

Composición:

Cada ampolla de 2mL contiene 100 mg de Tramadol Clorhidrato

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

Indicaciones:

Analgésico moderadamente narcótico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos moderadamente narcóticos de acción central, embarazo y lactancia, pacientes con trastornos renales, hepáticos o shock, depresión respiratoria, cianosis, asma bronquial, menores de 18 años. No administrar conjuntamente con inhibidores de la monoamino oxidasa o que los hayan

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tomado durante los últimos 14 días. En situaciones de intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicotrópicos. En pacientes con epilepsia que no esté controlada con tratamiento para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides. Evítese ejecutar actividades que requieren ánimo vigilante. Contiene alcohol bencílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

tramadol solo puede ser administrado con precaución especial en pacientes con dependencia a opioides que presenten traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de consciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada.

En pacientes especialmente sensibles a opioides, el medicamento sólo debe administrarse con precaución.

Debe administrarse con la mayor precaución en pacientes con depresión respiratoria, o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del SNC, o si se superan de forma significativa las dosis recomendadas ya que no se puede descartar la posibilidad de que ocurra una depresión respiratoria en estas situaciones.

Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de hidrocloreto de tramadol (400 mg). Adicionalmente, el tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo.

Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

Tramadol tiene un potencial de dependencia bajo. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, tramadol sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes con dependencia a opioides porque aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina.

Cabe mencionar, que para las cápsulas y tabletas que contienen como principio activo clorhidrato de tramadol, la seguridad y eficacia no se ha demostrado en pacientes menores de 18 años.

Tramadol debe ser usado con precaución en pacientes con porfiria aguda debido a que en las pruebas in vitro ha mostrado un riesgo de acumulación de porfirina hepática, lo que podría desencadenar una crisis porfírica.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman el medicamento, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada. Esto es aún más probable con la administración conjunta de alcohol y otros psicótopos.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones.
- Inserto versión 2.1. Fecha de revisión: 21-Nov-2018
- Información para prescribir versión 2.1. Fecha de revisión: 21-Nov-2018

Nueva dosificación:

Posología:

La solución inyectable de tramadol se administrará por vía parenteral: Intramuscular, subcutánea, intravenosa o por infusión.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe inyectarse por vía intravenosa (2-3 minutos), o bien puede administrarse por perfusión o mediante un dispositivo de analgesia controlado por el paciente, bajo vigilancia médica, en una sala de reanimación convenientemente equipada.

Al igual que con todos los medicamentos analgésicos, la dosis en adultos debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual de cada paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia.

Adultos:

En dolores severos normalmente la dosis inicial es de 100 mg. Durante la primera hora después de esta dosis pueden administrarse dosis complementarias de 50 mg cada 10-20 minutos, sin sobrepasar una dosis total de 250 mg (contando la dosis inicial). Posteriormente administrar 50 ó 100 mg cada 6-8 horas sin sobrepasar una dosis diaria total de 400 mg. En dolores moderados administrar 50 ó 100 mg durante la primera hora.

Tramadol no debe ser administrado durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la gravedad de la afección es aconsejable un tratamiento prolongado con Tramadol, deberá llevarse a cabo un control cuidadoso y en breves intervalos (con pausas en el tratamiento si es necesario) para establecer si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

Pacientes de edad avanzada:

En general no es necesario adaptar la dosis en pacientes de edad avanzada (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática sintomática. En pacientes de edad más avanzada (mayores de 75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, si es necesario, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

Insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol es lenta. En estos pacientes no se recomienda el uso de tramadol.

Sobredosis

La sobredosis puede ser fatal.

Síntomas:

En principio, es de esperar en las intoxicaciones con tramadol síntomas similares al de otros analgésicos de efecto central (opioides). En particular, este cuadro incluye

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteración del nivel de consciencia, coma, convulsiones y depresión respiratoria o incluso parada respiratoria.

A su vez, los síntomas del síndrome de serotonina incluyen clonus espontáneo, clonus inducible u ocular, agitación, diaforesis, temblor, hiperreflexia, hipertonía y temperatura corporal $> 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F).

Tratamiento:

Se deben observar las normas generales para casos de emergencia consistentes en mantener despejadas las vías respiratorias con mucho cuidado en la aspiración, mantener la respiración y circulación según el cuadro sintomatológico. En caso de depresión respiratoria se debe utilizar como antídoto naloxona. En experimentación animal, naloxona no ha mostrado efecto sobre las convulsiones, por lo que en estos casos debería administrarse diazepam I.V.

En caso de intoxicación con formulaciones orales, sólo se recomienda dentro de las 2 horas siguientes a la ingesta de tramadol, la descontaminación gastrointestinal con carbón activado o lavado gástrico. La descontaminación gastrointestinal más tardía podría ser útil en caso de intoxicación por cantidades excepcionalmente altas o por formulaciones de liberación prolongada.

Mediante hemodiálisis o hemofiltración se eliminan cantidades mínimas de tramadol sérico. Por lo tanto, la hemodiálisis o la hemofiltración no pueden ser el único tratamiento de la intoxicación aguda causada por tramadol.

En el inserto (Folleto de información al paciente):

Dosis y forma de administración: ¿Cómo se debe usar Tramadol Clorhidrato solución inyectable?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo con él.

La dosis debe ser ajustada a la intensidad del dolor y su sensibilidad individual. Normalmente se debe usar la menor dosis posible que produzca alivio del dolor. No use más de 8 ml de Tramadol Clorhidrato solución inyectable (equivalente a 400 mg de tramadol clorhidrato) al día a no ser que su médico así se lo haya indicado. A menos que su médico le haya dado instrucciones distintas, la dosis habitual es:

Adultos

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En dolores severos normalmente la dosis inicial es de 100 mg. Durante la primera hora después de esta dosis pueden administrarse dosis complementarias de 50 mg cada 10-20 minutos, sin sobrepasar una dosis total de 250 mg (contando la dosis inicial). Posteriormente administrar 50 ó 100 mg cada 6-8 horas sin sobrepasar una dosis diaria total de 400 mg. En dolores moderados administrar 50 ó 100 mg durante la primera hora.

Tramadol no debe ser administrado durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la gravedad de la afección es aconsejable un tratamiento prolongado con Tramadol, deberá llevarse a cabo un control cuidadoso y en breves intervalos (con pausas en el tratamiento si es necesario) para establecer si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

Se proporciona información adicional sobre la administración, para médicos y profesionales de la salud al final de este prospecto.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada (mayores de 75 años) la eliminación de tramadol puede ser lenta. Si este es su caso, su médico podría recomendarle prolongar los intervalos de dosificación.

Pacientes con insuficiencia hepática o renal/pacientes en diálisis

Si padece alguna enfermedad grave de hígado o riñón, el tratamiento con Tramadol Clorhidrato solución inyectable no está recomendado.

Si usa más Tramadol Clorhidrato 100 mg solución inyectable del que debe

Si ha usado una dosis adicional por error, esto normalmente no tiene efectos negativos. Deberá continuar con su próxima dosis, tal y como se le ha prescrito.

Después de utilizar dosis muy altas de Tramadol Clorhidrato solución inyectable puede producirse contracción de la pupila, vómitos, disminución de la tensión arterial, aumento de las pulsaciones, colapso, disminución del nivel de consciencia hasta coma (inconsciencia profunda), ataques epilépticos y dificultad para respirar que puede llegar a parada respiratoria. . A su vez, los síntomas incluyen clonus (signo de ciertas afecciones neurológicas que consiste en una serie de contracciones y relajaciones musculares involuntarias, rítmicas) espontáneo, clonus inducible u ocular, agitación, diaforesis, temblor, hiperreflexia, hipertonía y temperatura corporal $> 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F).

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En este caso, llame a un médico inmediatamente, o diríjase a un hospital.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico.

Información exclusiva para Paraguay: En caso de sobredosis, favor concurrir al Centro de Toxicología-Emergencias Médicas Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós. Tel.: 220418/203113.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Tramadol solo puede ser administrado con precaución especial en pacientes con dependencia a opioides que presentan traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de consciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada.

En pacientes especialmente sensibles a opioides, el medicamento sólo debe administrarse con precaución.

Los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del sistema nervioso central conocida como síndrome serotoninérgico.

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad.

Debe administrarse con la mayor precaución en pacientes con depresión respiratoria, o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del Sistema Nervioso Central (SNC), o si se superan de forma significativa las dosis recomendadas, ya que no se puede descartar la posibilidad de que ocurra una depresión respiratoria en estas situaciones.

Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de clorhidrato de tramadol (400 mg). Adicionalmente, el tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con Tramadol si las circunstancias lo requieren.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tramadol tiene un potencial de dependencia bajo. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como dependencia psíquica y física incluso a dosis terapéuticas. Los síntomas de abstinencia, similares a los que ocurren durante la abstinencia opioide, podrían incluso ocurrir en dosis terapéuticas y para tratamientos a corto plazo. La disminución gradual de las dosis de tratamiento, especialmente después de largos períodos de tratamiento, puede evitar los síntomas de abstinencia. Se han reportado casos de adicción y abuso, que pueden ser fatales.

En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, tramadol sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir de forma gradual la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes con dependencia a opioides porque aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina.

El uso concomitante de opioides, incluido el tramadol, con alcohol puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. No se recomienda el uso concomitante con alcohol.

Cabe mencionar, que la FDA establece que para las cápsulas y tabletas que contienen como principio activo Clorhidrato de Tramadol, la seguridad y eficacia no se ha demostrado en pacientes menores de 18 años.

Tramadol debe ser usado con precaución en pacientes con porfiria aguda debido a que en las pruebas in vitro han mostrado un riesgo de acumulación de porfirina hepática, lo que podría desencadenar una crisis porfírica.

Tramadol debe ser usado con precaución en pacientes que son metabolizadores ultrarrápidos y tienen mayor exposición al O-desmetiltramadol, lo que resulta en una mayor eficacia del Tramadol y un mayor riesgo de reacciones adversas.

Se han reportado casos de síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH su sigla en inglés, es una afección en la cual el cuerpo produce demasiada hormona antidiurética en pacientes tratados con Tramadol). Tramadol debe usarse con precaución en pacientes con los siguientes factores de riesgo:

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ancianos, sexo femenino, hiponatremia basal, nivel de sodio en la sangre limite normal o bajo.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y mareos, las cuales se presentan en más del 10% de los pacientes.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune:

Rara: Reacciones alérgicas (p.e. disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico y anafilaxia).

Trastornos cardiovasculares:

Poco frecuente:

Efectos en la regulación cardiovascular (palpitaciones, taquicardia). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.

Rara:

Bradicardia.

Trastornos vasculares:

Poco frecuente:

Relativas a la regulación cardiovascular (hipotensión postural o colapso cardiovascular). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuente: Mareos.

Frecuente: Cefaleas y somnolencia.

Rara: Parestesia, temblor, depresión respiratoria, convulsiones epileptiformes, contracciones musculares involuntarias, alteraciones de la coordinación, síncope y trastornos del habla.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tras la administración de dosis que sobrepasan considerablemente las dosis recomendadas y administrando simultáneamente otros medicamentos con acción depresora central, puede presentarse una depresión respiratoria.

Se han comunicado convulsiones tras la administración de dosis altas de tramadol o tras el tratamiento concomitante con otros medicamentos que puedan reducir el umbral convulsivo.

Trastornos psiquiátricos:

Rara: Alucinaciones, estado de confusión, ansiedad, alteraciones del sueño, delirio y pesadillas. Pueden darse reacciones adversas psíquicas tras la administración de tramadol variando de forma individual en intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y de la duración del tratamiento). Éstas incluyen cambios de humor (en general euforia, a veces disforia), de la actividad (en general disminuida, a veces aumentada), y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (ejemplo: toma de decisiones, alteraciones de la percepción). Puede originarse dependencia al fármaco. Síntomas de abstinencia, similares a los que aparecen con la privación de opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas observados muy raramente tras la discontinuación de tramadol son: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesias, acúfenos y síntomas inusuales del sistema nervioso central, (es decir, estado de confusión, delirios, despersonalización, desrealización y paranoia).

Trastornos oculares:

Rara: Miosis, visión borrosa, midriasis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Rara: Depresión respiratoria, disnea.

Tras la administración de dosis que sobrepasan considerablemente las dosis recomendadas y la administración concomitante con otros medicamentos con acción depresora central, puede presentarse una depresión respiratoria. Se han comunicado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha podido establecer una relación causal.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuente: Náuseas.

Frecuente: Vómitos, estreñimiento y sequedad de boca.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poco frecuente:

Diarrea, arcadas, irritación gastrointestinal (sensación de opresión en el estómago, hinchazón).

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Frecuente: Hiperhidrosis.

Poco frecuente: Reacciones cutáneas (p.ej. prurito, erupción cutánea, urticaria).

Trastornos músculo-esqueléticos y de tejido conectivo:

Rara: Debilidad motora.

No conocida: Distonía (trastorno del movimiento que causa contracciones involuntarias de los músculos), Hipertonía (aumento del tono muscular), debilidad muscular.

Trastornos hepato biliares:

Muy rara: En algunos casos aislados, se ha observado un incremento en los valores de los enzimas hepáticos coincidiendo con el uso terapéutico de tramadol.

No conocida: Daño hepático (hepatocelular, mixto, colestático)

Trastornos renales y urinarios:

Rara: Alteraciones en la micción (disuria y retención urinaria).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuente: Fatiga.

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Rara: Alteraciones del apetito.

No conocida: Hipoglucemia.

Exploraciones complementarias:

Rara: Presión arterial aumentada.

Trastornos endocrinos:

No conocida: Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH su sigla en inglés)/hiponatremia.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la MAO. Se han observado interacciones que con peligro para la vida y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, en pacientes tratados con inhibidores de la MAO en los últimos 14 días previos a la utilización del opioide petidina. No se puede descartar que se produzcan las mismas interacciones con inhibidores de la MAO, durante el tratamiento con Tramadol.

La administración concomitante de tramadol capsulas con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central, incluyendo el alcohol, no está recomendado, pues puede potenciar los efectos sobre el SNC y provocar sedación, depresión respiratoria, coma, hasta muerte.

La administración simultánea de cimetidina prolonga la eliminación del tramadol, lo cual puede llevar excepcionalmente a la aparición del síndrome serotoninérgico. La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede disminuir el efecto analgésico o reducir la duración de la acción.

Tramadol puede inducir la aparición de convulsiones e incrementar el potencial para causar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSNS), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (tales como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocanabinol).

El uso terapéutico concomitante de tramadol con medicamentos serotoninérgicos tales como lo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSNS), inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos y mirtazapina pueden causar toxicidad serotoninérgica. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser por ejemplo:

- ☐ Clonus espontaneo.
- ☐ Clonus ocular o inducible con agitación y diaforesis.
- ☐ Temblor e hiperreflexia.
- ☐ Hipertonía y temperatura corporal $> 38^{\circ}\text{C}$ y Clonus ocular o inducible.
- ☐ Confusión, ataxia y diarrea.

La retirada de medicamentos serotoninérgicos normalmente produce una rápida mejoría. El tratamiento depende del tipo y gravedad de los síntomas.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe tener precaución en caso de administración concomitante de tramadol con derivados cumarínicos (por ejemplo warfarina) ya que se han notificado casos de incremento del INR con hemorragias mayores y equimosis.

Otros medicamentos conocidos como inhibidores de la CYP3A4, tales como ketoconazol, eritromicina, ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, amitriptilina e isoniácida podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo o O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de éste tipo de interacción.

En pacientes que reciben neurolépticos u otros medicamentos que se conoce que inducen convulsiones, existe un aumento de la incidencia de las convulsiones epilépticas. La administración simultánea con agonistas-antagonistas opiáceos (buprenorfina, nalbufina, pentazocina) puede reducir el efecto analgésico mediante un bloqueo competitivo de los receptores.

El uso concomitante de benzodiacepinas y opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte, debido al efecto depresivo aditivo del SNC.

La administración pre o posoperatoria del antiemético ondansetrón (antagonista 5-HT₃) aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.

Embarazo y lactancia

Embarazo:

Estudios con tramadol en animales revelaron a muy altas dosis, efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal. No se observaron efectos teratogénicos. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No existen datos suficientes sobre la utilización de tramadol en mujeres embarazadas. Por tanto, tramadol no debe ser usado en mujeres embarazadas.

Tramadol, cuando se administra antes o durante el parto, no afecta la contractibilidad uterina. En el neonato puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que en general no tienen relevancia clínica. El uso crónico durante el embarazo puede dar lugar a síndrome de abstinencia neonatal.

Lactancia:

Durante el período de la lactancia, aproximadamente un 0,1% de la dosis materna se secreta a la leche. En el periodo inmediatamente posterior al parto, para la dosis

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



diaria oral materna de hasta 400mg, esto corresponde a una cantidad media de Tramadol ingerido por los lactantes del 3% de la dosis ajustada al peso materno. Se recomienda no administrar tramadol durante el período de lactancia. Tras la administración de una dosis única de tramadol, normalmente no es necesario interrumpir la lactancia.

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, únicamente así:

Nueva dosificación:

Posología:

La solución inyectable de tramadol se administrará por vía parenteral: Intramuscular, subcutánea, intravenosa o por infusión.

Debe inyectarse por vía intravenosa (2-3 minutos), o bien puede administrarse por perfusión o mediante un dispositivo de analgesia controlado por el paciente, bajo vigilancia médica, en una sala de reanimación convenientemente equipada.

Al igual que con todos los medicamentos analgésicos, la dosis en adultos debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual de cada paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia.

Adultos:

En dolores severos normalmente la dosis inicial es de 100 mg. Durante la primera hora después de esta dosis pueden administrarse dosis complementarias de 50 mg cada 10-20 minutos, sin sobrepasar una dosis total de 250 mg (contando la dosis inicial). Posteriormente administrar 50 ó 100 mg cada 6-8 horas sin sobrepasar una dosis diaria total de 400 mg. En dolores moderados administrar 50 ó 100 mg durante la primera hora.

Tramadol no debe ser administrado durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la gravedad de la afección es aconsejable un tratamiento prolongado con Tramadol, deberá llevarse a cabo un control cuidadoso y en breves intervalos (con pausas en el tratamiento si es necesario) para establecer si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes de edad avanzada:

En general no es necesario adaptar la dosis en pacientes de edad avanzada (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática sintomática. En pacientes de edad más avanzada (mayores de 75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, si es necesario, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

Insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol es lenta. En estos pacientes no se recomienda el uso de tramadol.

Sobredosis

La sobredosis puede ser fatal.

Síntomas:

En principio, es de esperar en las intoxicaciones con tramadol síntomas similares al de otros analgésicos de efecto central (opioides). En particular, este cuadro incluye miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteración del nivel de consciencia, coma, convulsiones y depresión respiratoria o incluso parada respiratoria.

A su vez, los síntomas del síndrome de serotonina incluyen clonus espontáneo, clonus inducible u ocular, agitación, diaforesis, temblor, hiperreflexia, hipertensión y temperatura corporal $> 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F).

Tratamiento:

Se deben observar las normas generales para casos de emergencia consistentes en mantener despejadas las vías respiratorias con mucho cuidado en la aspiración, mantener la respiración y circulación según el cuadro sintomatológico. En caso de depresión respiratoria se debe utilizar como antídoto naloxona. En experimentación animal, naloxona no ha mostrado efecto sobre las convulsiones, por lo que en estos casos debería administrarse diazepam I.V.

En caso de intoxicación con formulaciones orales, sólo se recomienda dentro de las 2 horas siguientes a la ingesta de tramadol, la descontaminación gastrointestinal con carbón activado o lavado gástrico. La descontaminación gastrointestinal más tardía podría ser útil en caso de intoxicación por

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cantidades excepcionalmente altas o por formulaciones de liberación prolongada.

Mediante hemodiálisis o hemofiltración se eliminan cantidades mínimas de tramadol sérico. Por lo tanto, la hemodiálisis o la hemofiltración no pueden ser el único tratamiento de la intoxicación aguda causada por tramadol.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Tramadol solo puede ser administrado con precaución especial en pacientes con dependencia a opioides que presentan traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de consciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada.

En pacientes especialmente sensibles a opioides, el medicamento sólo debe administrarse con precaución.

Los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del sistema nervioso central conocida como síndrome serotoninérgico.

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad.

Debe administrarse con la mayor precaución en pacientes con depresión respiratoria, o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del Sistema Nervioso Central (SNC), o si se superan de forma significativa las dosis recomendadas, ya que no se puede descartar la posibilidad de que ocurra una depresión respiratoria en estas situaciones.

Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de clorhidrato de tramadol (400 mg). Adicionalmente, el tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo. Los pacientes epilépticos o susceptibles de

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con Tramadol si las circunstancias lo requieren.

Tramadol tiene un potencial de dependencia. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como dependencia psíquica y física incluso a dosis terapéuticas. Los síntomas de abstinencia, similares a los que ocurren durante la abstinencia opioide, podrían incluso ocurrir en dosis terapéuticas y para tratamientos a corto plazo. La disminución gradual de las dosis de tratamiento, especialmente después de largos períodos de tratamiento, puede evitar los síntomas de abstinencia. Se han reportado casos de adicción y abuso, que pueden ser fatales.

En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, tramadol sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir de forma gradual la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes con dependencia a opioides porque aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina.

El uso concomitante de opioides, incluido el tramadol, con alcohol puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. No se recomienda el uso concomitante con alcohol.

Cabe mencionar, que la FDA establece que para las cápsulas y tabletas que contienen como principio activo Clorhidrato de Tramadol, la seguridad y eficacia no se ha demostrado en pacientes menores de 18 años.

Tramadol debe ser usado con precaución en pacientes con porfiria aguda debido a que en las pruebas in vitro han mostrado un riesgo de acumulación de porfirina hepática, lo que podría desencadenar una crisis porfírica.

Tramadol debe ser usado con precaución en pacientes que son metabolizadores ultrarrápidos y tienen mayor exposición al O-desmetiltramadol,

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



lo que resulta en una mayor eficacia del Tramadol y un mayor riesgo de reacciones adversas.

Se han reportado casos de síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH su sigla en inglés, es una afección en la cual el cuerpo produce demasiada hormona antidiurética en pacientes tratados con Tramadol). Tramadol debe usarse con precaución en pacientes con los siguientes factores de riesgo: ancianos, sexo femenino, hiponatremia basal, nivel de sodio en la sangre limite normal o bajo.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y mareos, las cuales se presentan en más del 10% de los pacientes.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune:

Rara: Reacciones alérgicas (p.e. disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico y anafilaxia.

Trastornos cardiovasculares:

Poco frecuente:

Efectos en la regulación cardiovascular (palpitaciones, taquicardia). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.

Rara:

Bradicardia.

Trastornos vasculares:

Poco frecuente:

Relativas a la regulación cardiovascular (hipotensión postural o colapso cardiovascular). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuente: Mareos.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuente: Cefaleas y somnolencia.

Rara: Parestesia, temblor, depresión respiratoria, convulsiones epileptiformes, contracciones musculares involuntarias, alteraciones de la coordinación, síncope y trastornos del habla.

Tras la administración de dosis que sobrepasan considerablemente las dosis recomendadas y administrando simultáneamente otros medicamentos con acción depresora central, puede presentarse una depresión respiratoria.

Se han comunicado convulsiones tras la administración de dosis altas de tramadol o tras el tratamiento concomitante con otros medicamentos que puedan reducir el umbral convulsivo.

Trastornos psiquiátricos:

Rara: Alucinaciones, estado de confusión, ansiedad, alteraciones del sueño, delirio y pesadillas. Pueden darse reacciones adversas psíquicas tras la administración de tramadol variando de forma individual en intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y de la duración del tratamiento). Éstas incluyen cambios de humor (en general euforia, a veces disforia), de la actividad (en general disminuida, a veces aumentada), y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (ejemplo: toma de decisiones, alteraciones de la percepción). Puede originarse dependencia al fármaco. Síntomas de abstinencia, similares a los que aparecen con la privación de opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas observados muy raramente tras la discontinuación de tramadol son: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesias, acúfenos y síntomas inusuales del sistema nervioso central, (es decir, estado de confusión, delirios, despersonalización, desrealización y paranoia).

Trastornos oculares:

Rara: Miosis, visión borrosa, midriasis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Rara: Depresión respiratoria, disnea.

Tras la administración de dosis que sobrepasan considerablemente las dosis recomendadas y la administración concomitante con otros medicamentos con acción depresora central, puede presentarse una depresión respiratoria. Se han

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

comunicado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha podido establecer una relación causal.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuente: Náuseas.

Frecuente: Vómitos, estreñimiento y sequedad de boca.

Poco frecuente:

Diarrea, arcadas, irritación gastrointestinal (sensación de opresión en el estómago, hinchazón).

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Frecuente: Hiperhidrosis.

Poco frecuente: Reacciones cutáneas (p.ej. prurito, erupción cutánea, urticaria).

Trastornos músculo-esqueléticos y de tejido conectivo:

Rara: Debilidad motora.

No conocida: Distonía (trastorno del movimiento que causa contracciones involuntarias de los músculos), Hipertonía (aumento del tono muscular), debilidad muscular.

Trastornos hepatobiliares:

Muy rara: En algunos casos aislados, se ha observado un incremento en los valores de los enzimas hepáticos coincidiendo con el uso terapéutico de tramadol.

No conocida: Daño hepático (hepatocelular, mixto, colestático)

Trastornos renales y urinarios:

Rara: Alteraciones en la micción (disuria y retención urinaria).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuente: Fatiga.

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Rara: Alteraciones del apetito.

No conocida: Hipoglucemia.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Exploraciones complementarias:
Rara: Presión arterial aumentada.

Trastornos endocrinos:
No conocida: Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH su sigla en inglés)/hiponatremia.

Nuevas interacciones:
Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la MAO. Se han observado interacciones que con peligro para la vida y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, en pacientes tratados con inhibidores de la MAO en los últimos 14 días previos a la utilización del opioide petidina. No se puede descartar que se produzcan las mismas interacciones con inhibidores de la MAO, durante el tratamiento con Tramadol.

La administración concomitante de tramadol capsulas con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central, incluyendo el alcohol, no está recomendado, pues puede potenciar los efectos sobre el SNC y provocar sedación, depresión respiratoria, coma, hasta muerte.

La administración simultánea de cimetidina prolonga la eliminación del tramadol, lo cual puede llevar excepcionalmente a la aparición del síndrome serotoninérgico. La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede disminuir el efecto analgésico o reducir la duración de la acción.

Tramadol puede inducir la aparición de convulsiones e incrementar el potencial para causar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSNs), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (tales como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocanabinol).

El uso terapéutico concomitante de tramadol con medicamentos serotoninérgicos tales como lo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSNs), inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos y mirtazapina pueden

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



causar toxicidad serotoninérgica. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser por ejemplo:

- ☐ Clonus espontáneo.
- ☐ Clonus ocular o inducible con agitación y diaforesis.
- ☐ Temblor e hiperreflexia.
- ☐ Hipertonía y temperatura corporal $> 38^{\circ}\text{C}$ y Clonus ocular o inducible.
- ☐ Confusión, ataxia y diarrea.

La retirada de medicamentos serotoninérgicos normalmente produce una rápida mejoría. El tratamiento depende del tipo y gravedad de los síntomas.

Se debe tener precaución en caso de administración concomitante de tramadol con derivados cumarínicos (por ejemplo warfarina) ya que se han notificado casos de incremento del INR con hemorragias mayores y equimosis.

Otros medicamentos conocidos como inhibidores de la CYP3A4, tales como ketoconazol, eritromicina, ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, amitriptilina e isoniácida podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo o O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de éste tipo de interacción.

En pacientes que reciben neurolépticos u otros medicamentos que se conoce que inducen convulsiones, existe un aumento de la incidencia de las convulsiones epilépticas. La administración simultánea con agonistas-antagonistas opiáceos (buprenorfina, nalbufina, pentazocina) puede reducir el efecto analgésico mediante un bloqueo competitivo de los receptores.

El uso concomitante de benzodiacepinas y opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte, debido al efecto depresivo aditivo del SNC.

La administración pre o posoperatoria del antiemético ondansetrón (antagonista 5-HT₃) aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.

Embarazo y lactancia

Embarazo:

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Estudios con tramadol en animales revelaron a muy altas dosis, efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal. No se observaron efectos teratogénicos. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No existen datos suficientes sobre la utilización de tramadol en mujeres embarazadas. Por tanto, tramadol no debe ser usado en mujeres embarazadas.

Tramadol, cuando se administra antes o durante el parto, no afecta la contractibilidad uterina. En el neonato puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que en general no tienen relevancia clínica. El uso crónico durante el embarazo puede dar lugar a síndrome de abstinencia neonatal.

Lactancia:

Durante el período de la lactancia, aproximadamente un 0,1% de la dosis materna se secreta a la leche. En el periodo inmediatamente posterior al parto, para la dosis diaria oral materna de hasta 400mg, esto corresponde a una cantidad media de Tramadol ingerido por los lactantes del 3% de la dosis ajustada al peso materno. Se recomienda no administrar tramadol durante el período de lactancia. Tras la administración de una dosis única de tramadol, normalmente no es necesario interrumpir la lactancia.

Así mismo, la Sala considera que el inserto y la información para prescribir deben ajustarse en el sentido de incluir Tramadol tiene un potencial de dependencia en lugar de tramadol tiene un potencial de dependencia bajo.

3.1.9.7 TRAMADOL CÁPSULAS X 50 MG.

Expediente : 51716
Radicado : 20181246979
Fecha : 30/11/2018
Interesado : Genfar S.A.

Composición:

Cada capsula contiene 50mg de Tramadol Clorhidrato

Forma farmacéutica:

Capsula dura

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Indicaciones:

Tratamiento del dolor de intensidad moderada a severa

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento y a los analgésicos moderadamente narcóticos de acción central. Embarazo y lactancia. Pacientes con trastornos renales, hepáticos. Depresión respiratoria, cianosis, asma bronquial. Niños menores de 18 años. No administrar conjuntamente con inhibidores de la monoamino oxidasa o que los hayan tomado durante los últimos 14 días. En situaciones de intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicotrópicos. Pacientes con epilepsia no controlada. Para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides. Evítese ejecutar actividades que requieren ánimo vigilante.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Tramadol solo puede ser administrado con precaución especial en pacientes con dependencia a opioides que presentan traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de consciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada.

En pacientes especialmente sensibles a opioides, el medicamento sólo debe administrarse con precaución.

Debe administrarse con la mayor precaución en pacientes con depresión respiratoria, o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del sistema nervioso central (SNC), o si se superan de forma significativa las dosis recomendadas, ya que no se puede descartar la posibilidad de que ocurra una depresión respiratoria en estas situaciones.

Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de clorhidrato de tramadol (400 mg). Adicionalmente, el tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con tramadol si las circunstancias lo requieren.

Tramadol tiene un potencial de dependencia bajo. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como dependencia psíquica y física. En los pacientes con

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, tramadol sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes con dependencia a opioides porque aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina.

Cabe mencionar, que la FDA establece que para las cápsulas y tabletas que contienen como principio activo clorhidrato de tramadol, la seguridad y eficacia no se ha demostrado en pacientes menores de 18 años.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 2.1. Fecha de revisión: 21-Nov-2018
- Información para prescribir versión 2.1. Fecha de revisión: 21-Nov-2018

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración:

Vía de administración: Oral.

Posología:

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual de cada paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia. No deberían superarse dosis diarias de 400 mg de sustancia activa, a no ser que se trate de circunstancias clínicas especiales.

Salvo que se prescriba de otro modo, tramadol debe ser administrado según se especifica a continuación:

Adultos:

Normalmente, la dosis inicial de tramadol es de 50 a 100 mg (1 o 2 cápsulas) seguida de 50 o 100 mg cada 6 – 8 horas, sin sobrepasar una dosis diaria de 400 mg (8 cápsulas).

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes de edad avanzada:

En general no es necesario adaptar la dosis en pacientes de edad avanzada (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática sintomática. En pacientes de edad más avanzada (mayores de 75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, si es necesario, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

Insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol es lenta. En estos pacientes no se recomienda el uso de tramadol.

Forma de administración:

Las cápsulas se deben tomar enteras, sin dividir ni masticar, con suficiente líquido y con o sin comidas.

Duración de la administración:

Tramadol no debe ser administrado durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la gravedad de la enfermedad es aconsejable un tratamiento prolongado con tramadol, deberá llevarse a cabo un control cuidadoso y periódico (con pausas en el tratamiento si es necesario) para establecer si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

Sobredosis

La sobredosis puede ser fatal.

Síntomas:

En principio, es de esperar en las intoxicaciones con tramadol síntomas similares al de otros analgésicos de efecto central (opioides). En particular, este cuadro incluye miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteración del nivel de consciencia, coma, convulsiones y depresión respiratoria o incluso parada respiratoria.

A su vez, los síntomas del síndrome de serotonina incluyen clonus espontáneo, clonus inducible u ocular, agitación, diaforesis, temblor, hiperreflexia, hipertoniya y temperatura corporal $> 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F).

Tratamiento:

Se deben observar las normas generales para casos de emergencia consistentes en mantener despejadas las vías respiratorias con mucho cuidado en la aspiración, mantener la respiración y circulación según el cuadro sintomatológico. En caso de

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



depresión respiratoria se debe utilizar como antídoto naloxona. En experimentación animal, naloxona no ha mostrado efecto sobre las convulsiones, por lo que en estos casos debería administrarse diazepam I.V.

En caso de intoxicación con formulaciones orales, sólo se recomienda dentro de las 2 horas siguientes a la ingesta de tramadol, la descontaminación gastrointestinal con carbón activado o lavado gástrico. La descontaminación gastrointestinal más tardía podría ser útil en caso de intoxicación por cantidades excepcionalmente altas o por formulaciones de liberación prolongada.

Mediante hemodiálisis o hemofiltración se eliminan cantidades mínimas de tramadol sérico. Por lo tanto, la hemodiálisis o la hemofiltración no pueden ser el único tratamiento de la intoxicación aguda causada por tramadol.

Nuevas precauciones y advertencias:

Tramadol solo puede ser administrado con precaución especial en pacientes con dependencia a opioides que presentan traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de consciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada.

En pacientes especialmente sensibles a opioides, el medicamento sólo debe administrarse con precaución.

Los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del sistema nervioso central conocida como síndrome serotoninérgico. El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad.

Debe administrarse con la mayor precaución en pacientes con depresión respiratoria, o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del Sistema Nervioso Central (SNC), o si se superan de forma significativa las dosis recomendadas, ya que no se puede descartar la posibilidad de que ocurra una depresión respiratoria en estas situaciones.

Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de clorhidrato de tramadol (400 mg). Adicionalmente, el tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con Tramadol si las circunstancias lo requieren.

Tramadol tiene un potencial de dependencia bajo. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como dependencia psíquica y física incluso a dosis terapéuticas. Los síntomas de abstinencia, similares a los que ocurren durante la abstinencia opioide, podrían incluso ocurrir en dosis terapéuticas y para tratamientos a corto plazo. La disminución gradual de las dosis de tratamiento, especialmente después de largos períodos de tratamiento, puede evitar los síntomas de abstinencia. Se han reportado casos de adicción y abuso, que pueden ser fatales.

En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, tramadol sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir de forma gradual la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes con dependencia a opioides porque aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina.

El uso concomitante de opioides, incluido el tramadol, con alcohol puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. No se recomienda el uso concomitante con alcohol.

Cabe mencionar, que la FDA establece que para las cápsulas y tabletas que contienen como principio activo Clorhidrato de Tramadol, la seguridad y eficacia no se ha demostrado en pacientes menores de 18 años.

Tramadol debe ser usado con precaución en pacientes con porfiria aguda debido a que en las pruebas in vitro han mostrado un riesgo de acumulación de porfirina hepática, lo que podría desencadenar una crisis porfírica.

Tramadol debe ser usado con precaución en pacientes que son metabolizadores ultrarrápidos y tienen mayor exposición al O-desmetiltramadol, lo que resulta en una mayor eficacia del Tramadol y un mayor riesgo de reacciones adversas.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado casos de síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH su sigla en inglés, es una afección en la cual el cuerpo produce demasiada hormona antidiurética en pacientes tratados con Tramadol). Tramadol debe usarse con precaución en pacientes con los siguientes factores de riesgo: ancianos, sexo femenino, hiponatremia basal, nivel de sodio en la sangre límite normal o bajo.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y mareos, las cuales se presentan en más del 10% de los pacientes.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos cardíacos:

Poco frecuente:

Relativos a la regulación cardiovascular (palpitaciones, taquicardia). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.

Rara:

Bradicardia.

Trastornos vasculares:

Poco frecuente:

Relativas a la regulación cardiovascular (hipotensión postural o colapso cardiovascular). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.

Trastornos del sistema nervioso (Se han comunicado convulsiones epileptiformes, tras la administración de dosis altas de tramadol o tras el tratamiento concomitante con otros medicamentos que puedan reducir el umbral convulsivo o inducir por ellos mismos convulsiones cerebrales):

Muy frecuente: Mareos.

Frecuente: Cefaleas y somnolencia.

Rara: Parestesia, temblor, convulsiones, contracciones involuntarias de los músculos, alteraciones de la coordinación, síncope y trastornos del habla.

Trastornos psiquiátricos:

Rara: Alucinaciones, estado de confusión, ansiedad, alteraciones del sueño, delirio y pesadillas. Pueden darse reacciones adversas psíquicas tras la administración de

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tramadol variando de forma individual en intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y de la duración del tratamiento). Éstas incluyen cambios de humor (en general euforia, a veces disforia), de la actividad (en general disminuida, a veces aumentada), y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (ejemplo: toma de decisiones, alteraciones de la percepción). Puede originarse dependencia al fármaco. Síntomas de abstinencia, similares a los que aparecen con la privación de opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas observados muy raramente tras la discontinuación de tramadol son: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesias, acúfenos y síntomas inusuales del sistema nervioso central, (es decir, estado de confusión, delirios, despersonalización, desrealización y paranoia).

Trastornos del sistema inmunológico:

Rara: Reacciones alérgicas (disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia.

Trastornos oculares:

Rara: Miosis, visión borrosa, midriasis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Rara: Depresión respiratoria, disnea.

Tras la administración de dosis que sobrepasan considerablemente las dosis recomendadas y la administración concomitante con otros medicamentos con acción depresora central (ver sección 4.5), puede presentarse una depresión respiratoria. Se han comunicado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha podido establecer una relación causal.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuente: Náuseas.

Frecuente: Vómitos, estreñimiento y sequedad de boca.

Poco frecuente:

Diarrea, arcadas, irritación gastrointestinal (sensación de opresión en el estómago, hinchazón).

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Frecuente: Hiperhidrosis.

Poco frecuente: Reacciones cutáneas (p.ej. prurito, erupción cutánea, urticaria).

Trastornos músculo-esqueléticos y de tejido conectivo:

Rara: Debilidad motora.

No conocida: Distonía (trastorno del movimiento que causa contracciones involuntarias de los músculos), Hipertonía (aumento del tono muscular), debilidad muscular.

Trastornos hepato biliares:

Muy rara: En algunos casos aislados, se ha observado un incremento en los valores de los enzimas hepáticos coincidiendo con el uso terapéutico de tramadol.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No conocida: Daño hepático (hepatocelular, mixto, colestático)

Trastornos renales y urinarios:

Rara: Dificultad en la micción (disuria y retención urinaria).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuente: Fatiga.

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Rara: Alteraciones del apetito.

No conocida: Hipoglucemia.

Exploraciones complementarias:

Rara: Presión arterial aumentada.

Trastornos endocrinos:

No conocida: Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH su sigla en inglés)/hiponatremia.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la MAO. Se han observado interacciones que con peligro para la vida y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, en pacientes tratados con inhibidores de la MAO en los últimos 14 días previos a la utilización del opioide petidina. No se puede descartar que se produzcan las mismas interacciones con inhibidores de la MAO, durante el tratamiento con Tramadol.

La administración concomitante de tramadol capsulas con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central, incluyendo el alcohol, no está recomendado, pues puede potenciar los efectos sobre el SNC . y provocar sedación, depresión respiratoria, coma, hasta muerte.

Tras la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático) no son esperables interacciones clínicamente relevantes (según los resultados de los estudios farmacocinéticos). La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede disminuir el efecto analgésico o reducir la duración de la acción.

Tramadol puede inducir la aparición de convulsiones e incrementar el potencial para causar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSNs), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (tales como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocanabinol).

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSNs), inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos y mirtazapina pueden causar toxicidad serotoninérgica. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser por ejemplo:

- ☐ Clonus espontáneo.
- ☐ Clonus ocular o inducible con agitación y diaforesis.
- ☐ Temblor e hiperreflexia.
- ☐ Hipertonía y temperatura corporal $> 38^{\circ}\text{C}$ y Clonus ocular o inducible.

La retirada de medicamentos serotoninérgicos normalmente produce una rápida mejoría. El tratamiento depende del tipo y gravedad de los síntomas.

Se debe tener precaución en caso de administración concomitante de tramadol con derivados cumarínicos (por ejemplo warfarina) ya que se han notificado casos de incremento del INR con hemorragias mayores y equimosis.

Otros medicamentos conocidos como inhibidores de la CYP3A4, tales como ketoconazol, eritromicina, ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, amitriptilina e isoniácida podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo o O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de este tipo de interacción.

El uso concomitante de benzodiacepinas y opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte, debido al efecto depresivo aditivo del SNC.

La administración pre o posoperatoria del antiemético ondansetrón (antagonista 5-HT₃) aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.

Embarazo y lactancia

Embarazo:

Estudios con tramadol en animales revelaron a muy altas dosis, efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal. No se observaron efectos teratogénicos. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No existen datos suficientes sobre la utilización de tramadol en mujeres embarazadas. Por tanto, tramadol no debe ser usado en mujeres embarazadas.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tramadol, cuando se administra antes o durante el parto, no afecta la contractibilidad uterina. En el neonato puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que en general no tienen relevancia clínica. El uso crónico durante el embarazo puede dar lugar a síndrome de abstinencia neonatal.

Lactancia:

Durante el período de la lactancia, aproximadamente un 0,1% de la dosis materna se secreta a la leche. En el periodo inmediatamente posterior al parto, para la dosis diaria oral materna de hasta 400mg, esto corresponde a una cantidad media de Tramadol ingerido por los lactantes del 3% de la dosis ajustada al peso materno. Se recomienda no administrar tramadol durante el período de lactancia. Tras la administración de una dosis única de tramadol, normalmente no es necesario interrumpir la lactancia.

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

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración:

Vía de administración: Oral.

Posología:

La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual de cada paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia. No deberían superarse dosis diarias de 400 mg de sustancia activa, a no ser que se trate de circunstancias clínicas especiales.

Salvo que se prescriba de otro modo, tramadol debe ser administrado según se especifica a continuación:

Adultos:

Normalmente, la dosis inicial de tramadol es de 50 a 100 mg (1 o 2 cápsulas) seguida de 50 o 100 mg cada 6 – 8 horas, sin sobrepasar una dosis diaria de 400 mg (8 cápsulas).

Pacientes de edad avanzada:

En general no es necesario adaptar la dosis en pacientes de edad avanzada (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática sintomática. En pacientes de edad más avanzada (mayores de 75 años) puede producirse una prolongación

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la eliminación. Por lo tanto, si es necesario, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

Insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol es lenta. En estos pacientes no se recomienda el uso de tramadol.

Forma de administración:

Las cápsulas se deben tomar enteras, sin dividir ni masticar, con suficiente líquido y con o sin comidas.

Duración de la administración:

Tramadol no debe ser administrado durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la gravedad de la enfermedad es aconsejable un tratamiento prolongado con tramadol, deberá llevarse a cabo un control cuidadoso y periódico (con pausas en el tratamiento si es necesario) para establecer si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

Sobredosis

La sobredosis puede ser fatal.

Síntomas:

En principio, es de esperar en las intoxicaciones con tramadol síntomas similares al de otros analgésicos de efecto central (opioides). En particular, este cuadro incluye miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteración del nivel de consciencia, coma, convulsiones y depresión respiratoria o incluso parada respiratoria.

A su vez, los síntomas del síndrome de serotonina incluyen clonus espontáneo, clonus inducible u ocular, agitación, diaforesis, temblor, hiperreflexia, hipertensión y temperatura corporal $> 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F).

Tratamiento:

Se deben observar las normas generales para casos de emergencia consistentes en mantener despejadas las vías respiratorias con mucho cuidado en la aspiración, mantener la respiración y circulación según el cuadro sintomatológico. En caso de depresión respiratoria se debe utilizar como antídoto naloxona. En experimentación animal, naloxona no ha mostrado efecto

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sobre las convulsiones, por lo que en estos casos debería administrarse diazepam I.V.

En caso de intoxicación con formulaciones orales, sólo se recomienda dentro de las 2 horas siguientes a la ingesta de tramadol, la descontaminación gastrointestinal con carbón activado o lavado gástrico. La descontaminación gastrointestinal más tardía podría ser útil en caso de intoxicación por cantidades excepcionalmente altas o por formulaciones de liberación prolongada.

Mediante hemodiálisis o hemofiltración se eliminan cantidades mínimas de tramadol sérico. Por lo tanto, la hemodiálisis o la hemofiltración no pueden ser el único tratamiento de la intoxicación aguda causada por tramadol.

Nuevas precauciones y advertencias:

Tramadol solo puede ser administrado con precaución especial en pacientes con dependencia a opioides que presentan traumatismo craneoencefálico, shock, nivel de consciencia disminuido de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria, o con presión intracraneal elevada.

En pacientes especialmente sensibles a opioides, el medicamento sólo debe administrarse con precaución.

Los opioides pueden interactuar con medicamentos serotoninérgicos como antidepresivos y analgésicos indicados en el manejo de la migraña, causando una grave reacción del sistema nervioso central conocida como síndrome serotoninérgico.

El uso de opioides puede causar insuficiencia suprarrenal.

El uso crónico de opioides puede producir disminución de la libido, impotencia o infertilidad.

Debe administrarse con la mayor precaución en pacientes con depresión respiratoria, o si se está administrando concomitantemente con algún medicamento depresor del Sistema Nervioso Central (SNC), o si se superan de forma significativa las dosis recomendadas, ya que no se puede descartar la posibilidad de que ocurra una depresión respiratoria en estas situaciones.

Se han presentado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosis recomendados. Este riesgo puede aumentar si se supera el

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



límite superior de la dosis máxima diaria recomendada de clorhidrato de tramadol (400 mg). Adicionalmente, el tramadol puede incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo. Los pacientes epilépticos o susceptibles de presentar crisis epilépticas, sólo deberán ser tratados con Tramadol si las circunstancias lo requieren.

Tramadol tiene un potencial de dependencia. Un tratamiento a largo plazo puede inducir tolerancia así como dependencia psíquica y física incluso a dosis terapéuticas. Los síntomas de abstinencia, similares a los que ocurren durante la abstinencia opioide, podrían incluso ocurrir en dosis terapéuticas y para tratamientos a corto plazo. La disminución gradual de las dosis de tratamiento, especialmente después de largos períodos de tratamiento, puede evitar los síntomas de abstinencia. Se han reportado casos de adicción y abuso, que pueden ser fatales.

En los pacientes con tendencia al abuso o a la dependencia de medicamentos, tramadol sólo debería ser administrado durante períodos cortos y bajo estricto control médico.

Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir de forma gradual la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.

Tramadol no es un sustituto apropiado en los pacientes con dependencia a opioides porque aunque es un agonista opioide, tramadol no suprime los síntomas del síndrome de abstinencia a la morfina.

El uso concomitante de opioides, incluido el tramadol, con alcohol puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. No se recomienda el uso concomitante con alcohol.

Cabe mencionar, que la FDA establece que para las cápsulas y tabletas que contienen como principio activo Clorhidrato de Tramadol, la seguridad y eficacia no se ha demostrado en pacientes menores de 18 años.

Tramadol debe ser usado con precaución en pacientes con porfiria aguda debido a que en las pruebas in vitro han mostrado un riesgo de acumulación de porfirina hepática, lo que podría desencadenar una crisis porfírica.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tramadol debe ser usado con precaución en pacientes que son metabolizadores ultrarrápidos y tienen mayor exposición al O-desmetiltramadol, lo que resulta en una mayor eficacia del Tramadol y un mayor riesgo de reacciones adversas.

Se han reportado casos de síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH su sigla en inglés, es una afección en la cual el cuerpo produce demasiada hormona antidiurética en pacientes tratados con Tramadol). Tramadol debe usarse con precaución en pacientes con los siguientes factores de riesgo: ancianos, sexo femenino, hiponatremia basal, nivel de sodio en la sangre limite normal o bajo.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y mareos, las cuales se presentan en más del 10% de los pacientes.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos cardíacos:

Poco frecuente:

Relativos a la regulación cardiovascular (palpitaciones, taquicardia). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.

Rara:

Bradicardia.

Trastornos vasculares:

Poco frecuente:

Relativas a la regulación cardiovascular (hipotensión postural o colapso cardiovascular). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.

Trastornos del sistema nervioso (Se han comunicado convulsiones epileptiformes, tras la administración de dosis altas de tramadol o tras el tratamiento concomitante con otros medicamentos que puedan reducir el umbral convulsivo o inducir por ellos mismos convulsiones cerebrales):

Muy frecuente: Mareos.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuente: Cefaleas y somnolencia.

Rara: Parestesia, temblor, convulsiones, contracciones involuntarias de los músculos, alteraciones de la coordinación, síncope y trastornos del habla.

Trastornos psiquiátricos:

Rara: Alucinaciones, estado de confusión, ansiedad, alteraciones del sueño, delirio y pesadillas. Pueden darse reacciones adversas psíquicas tras la administración de tramadol variando de forma individual en intensidad y naturaleza (dependiendo de la personalidad y de la duración del tratamiento). Éstas incluyen cambios de humor (en general euforia, a veces disforia), de la actividad (en general disminuida, a veces aumentada), y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (ejemplo: toma de decisiones, alteraciones de la percepción). Puede originarse dependencia al fármaco. Síntomas de abstinencia, similares a los que aparecen con la privación de opiáceos: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas observados muy raramente tras la discontinuación de tramadol son: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesias, acúfenos y síntomas inusuales del sistema nervioso central, (es decir, estado de confusión, delirios, despersonalización, desrealización y paranoia).

Trastornos del sistema inmunológico:

Rara: Reacciones alérgicas (disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia.

Trastornos oculares:

Rara: Miosis, visión borrosa, midriasis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Rara: Depresión respiratoria, disnea.

Tras la administración de dosis que sobrepasan considerablemente las dosis recomendadas y la administración concomitante con otros medicamentos con acción depresora central, puede presentarse una depresión respiratoria. Se han comunicado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha podido establecer una relación causal.

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuente: Náuseas.

Frecuente: Vómitos, estreñimiento y sequedad de boca.

Poco frecuente:

Diarrea, arcadas, irritación gastrointestinal (sensación de opresión en el estómago, hinchazón).

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Frecuente: Hiperhidrosis.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Poco frecuente: Reacciones cutáneas (p.ej. prurito, erupción cutánea, urticaria).
Trastornos músculo-esqueléticos y de tejido conectivo:**

Rara: Debilidad motora.

No conocida: Distonía (trastorno del movimiento que causa contracciones involuntarias de los músculos), Hipertonía (aumento del tono muscular), debilidad muscular.

Trastornos hepatobiliares:

Muy rara: En algunos casos aislados, se ha observado un incremento en los valores de los enzimas hepáticos coincidiendo con el uso terapéutico de tramadol.

No conocida: Daño hepático (hepatocelular, mixto, colestático)

Trastornos renales y urinarios:

Rara: Dificultad en la micción (disuria y retención urinaria).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuente: Fatiga.

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Rara: Alteraciones del apetito.

No conocida: Hipoglucemia.

Exploraciones complementarias:

Rara: Presión arterial aumentada.

Trastornos endocrinos:

No conocida: Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH su sigla en inglés)/hiponatremia.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tramadol no debe combinarse con inhibidores de la MAO. Se han observado interacciones que con peligro para la vida y que afectan al sistema nervioso central, a la función respiratoria y cardiovascular, en pacientes tratados con inhibidores de la MAO en los últimos 14 días previos a la utilización del opioide petidina. No se puede descartar que se produzcan las mismas interacciones con inhibidores de la MAO, durante el tratamiento con Tramadol.

La administración concomitante de tramadol capsulas con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central, incluyendo el alcohol, no está recomendado, pues puede potenciar los efectos sobre el SNC . y provocar sedación, depresión respiratoria, coma, hasta muerte.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tras la administración concomitante o previa de cimetidina (inhibidor enzimático) no son esperables interacciones clínicamente relevantes (según los resultados de los estudios farmacocinéticos). La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede disminuir el efecto analgésico o reducir la duración de la acción.

Tramadol puede inducir la aparición de convulsiones e incrementar el potencial para causar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSNs), antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (tales como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocanabinol).

El uso terapéutico concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSNs), inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos y mirtazapina pueden causar toxicidad serotoninérgica. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden ser por ejemplo:

- ☐ Clonus espontáneo.
- ☐ Clonus ocular o inducible con agitación y diaforesis.
- ☐ Temblor e hiperreflexia.
- ☐ Hipertonía y temperatura corporal $> 38^{\circ}\text{C}$ y Clonus ocular o inducible.

La retirada de medicamentos serotoninérgicos normalmente produce una rápida mejoría. El tratamiento depende del tipo y gravedad de los síntomas.

Se debe tener precaución en caso de administración concomitante de tramadol con derivados cumarínicos (por ejemplo warfarina) ya que se han notificado casos de incremento del INR con hemorragias mayores y equimosis.

Otros medicamentos conocidos como inhibidores de la CYP3A4, tales como ketoconazol, eritromicina, ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, amitriptilina e isoniácida podrían inhibir el metabolismo de tramadol (N-desmetilación) y probablemente también el metabolismo del metabolito activo o O-desmetilado. No se ha estudiado la importancia clínica de éste tipo de interacción.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso concomitante de benzodiacepinas y opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte, debido al efecto depresivo aditivo del SNC.

La administración pre o posoperatoria del antiemético ondansetrón (antagonista 5-HT₃) aumentó el requerimiento de tramadol en pacientes con dolor posoperatorio.

Embarazo y lactancia

Embarazo:

Estudios con tramadol en animales revelaron a muy altas dosis, efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal. No se observaron efectos teratogénicos. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No existen datos suficientes sobre la utilización de tramadol en mujeres embarazadas. Por tanto, tramadol no debe ser usado en mujeres embarazadas.

Tramadol, cuando se administra antes o durante el parto, no afecta la contractibilidad uterina. En el neonato puede inducir alteraciones de la frecuencia respiratoria que en general no tienen relevancia clínica. El uso crónico durante el embarazo puede dar lugar a síndrome de abstinencia neonatal.

Lactancia:

Durante el período de la lactancia, aproximadamente un 0,1% de la dosis materna se secreta a la leche. En el periodo inmediatamente posterior al parto, para la dosis diaria oral materna de hasta 400mg, esto corresponde a una cantidad media de Tramadol ingerido por los lactantes del 3% de la dosis ajustada al peso materno. Se recomienda no administrar tramadol durante el período de lactancia. Tras la administración de una dosis única de tramadol, normalmente no es necesario interrumpir la lactancia.

Así mismo, la Sala considera que el inserto y la información para prescribir deben ajustarse en el sentido de incluir Tramadol tiene un potencial de dependencia en lugar de tramadol tiene un potencial de dependencia bajo.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

**3.1.9.8 EPAMIN 100 MG CAPSULAS
EPAMIN ® SUSPENSION**

Expediente : 30051 / 20040082
Radicado : 20181247959 / 20181247962
Fecha : 03/12/2018
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada cápsula de administración oral contiene 100mg de fenitoína sódica
Cada 100mL de suspensión contienen 2.5g de fenitoína

Forma farmacéutica:

Cápsulas
Suspensión oral

Indicaciones:

Anticonvulsivante

Contraindicaciones:

La fenitoína está contraindicada en pacientes hipersensibles a la fenitoína, o a los ingredientes inactivos del producto, o a otras hidantoínas. No se debe administrar en mujeres en embarazo, en pacientes con trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal. La administración concomitante con delavirdina está contraindicada debido a la potencial pérdida de respuesta virológica por posible resistencia a delavirdina o a los medicamentos inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos. Para los productos para vía parenteral: por sus efectos sobre la automaticidad ventricular, la fenitoína también está contraindicada en pacientes con bradicardia sinusal, bloqueo sinoauricular, bloqueo a-v de segundo y tercer grado, y en pacientes con síndrome de adams - stokes.

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

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:

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión 18.0
- Información para prescribir versión 18.0

Nueva dosificación:

Posología y Método de Administración

Generalidades

Deberán monitorearse las concentraciones séricas cuando se haga el cambio de la forma farmacéutica de liberación inmediata a liberación prolongada de fenitoína sódica, y desde sales de sodio a formas ácido libre.

Las cápsulas de fenitoína y la solución para inyección están formuladas con la sal sódica de fenitoína. La forma de ácido libre de la fenitoína, es usada en las suspensiones (30 mg/5 mL [pediátrica] y 125 mg/5 mL). Como existe aproximadamente un 8% de aumento en el contenido del fármaco bajo la forma de ácido libre, con relación a la sal sódica, se podrían requerir ajustes de la dosis y monitoreo del nivel sérico, si se cambia a un paciente desde un producto formulado con el ácido libre a uno formulado con la sal sódica y viceversa.

Con todas las formulaciones orales, para proveer el beneficio máximo, se debe individualizar la dosificación. En algunos casos podrían necesitarse determinación de niveles séricos del medicamento, para realizar ajustes de dosificación adecuados.. La concentración sérica clínicamente eficaz usualmente es 10-20 µg/mL, el control óptimo, sin síntomas de toxicidad, se logra frecuentemente con estos niveles séricos, aunque algunos casos de epilepsia tónico-clónica (gran mal) leves, se podrían controlar con niveles séricos inferiores de fenitoína. Para alcanzar niveles séricos en estado estacionario con la dosis recomendada, se requiere un período de 7 a 10 días y por este motivo las modificaciones de la dosis (aumento o disminución), no se deben efectuar en intervalos menores de 7 siete a 10 días.

La suspensión oral de fenitoína no es para uso parenteral.

Dosificación en Adultos

Dosificación diaria dividida

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el caso de las cápsulas orales, los pacientes que no han recibido tratamiento previo pueden comenzar con dosis de 300 mg al día, divididos en tres dosis iguales, ajustando posteriormente la dosis según los requerimientos individuales. Para la mayoría de los adultos, la dosis satisfactoria de mantenimiento estará en el rango de 300 mg a 400 mg diarios, divididos en tres o cuatro dosis iguales, respectivamente. De ser necesario, la dosis diaria se puede aumentar hasta 600 mg

Método de administración: Exclusivamente vía oral

Para la suspensión oral, los pacientes que no han recibido tratamiento previo con fenitoína, se debe iniciar con dosis de 125 mg (5 mL) de la suspensión de 125mg/5mL, tres veces al día., ajustando posteriormente la dosis según los requerimientos individuales. De ser necesario, la dosis diaria se puede aumentar hasta 625 mg (25 mL).

Dosis oral de carga en pacientes adultos en ausencia de emergencia

En adultos que requieran alcanzar rápidamente niveles séricos en el estado estacionario, o en quienes la administración del medicamento por vía intravenosa no es deseable, se puede usar una dosis de carga de fenitoína para el inicio de la terapia no urgente. Este régimen de dosificación se debe reservar para pacientes que se encuentren en una institución clínica, donde exista monitoreo de los niveles séricos de fenitoína. Los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o renal, no deberían recibir el régimen de dosis de carga oral.

La dosis de carga oral recomendada, es 1 g de fenitoína dividido en tres dosis (400 mg, 300 mg y 300 mg), administradas con intervalos de 2 horas. La dosis de mantenimiento normal se instaura 24 horas después de la dosis de carga, con determinaciones frecuentes de los niveles séricos.

Dosificación pediátrica

Para las cápsulas, la dosis inicial es 5 mg/Kg/día, divididos en dos o tres dosis iguales, con individualización subsiguiente de la dosis hasta un máximo de 300 mg diarios. Usualmente se recomienda una dosis de mantenimiento de 4 mg/kg a 8 mg/Kg. Los niños mayores de 6 años y los adolescentes, podrían requerir la dosis mínima de los adultos (300 mg/día). Si la dosis diaria no puede dividirse en partes iguales, la dosis más alta se debe administrar por la noche, antes de acostarse.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para la suspensión oral, inicialmente 5 mg / kg / día en dos o tres dosis divididas en partes iguales con dosis posteriores individualizadas hasta un máximo de 300 mg diarios. Una dosis diaria de mantenimiento recomendada suele ser de 4 mg / kg a 8 mg / kg. Los niños mayores de 6 años y adolescentes pueden requerir la dosis mínima para adultos (300 mg / día).

Recién nacidos: La absorción de fenitoína tras la administración oral en recién nacidos es impredecible, el metabolismo de la fenitoína puede estar disminuido. Por lo tanto es especialmente importante monitorizar los niveles séricos de fenitoína en los recién nacidos

Posología en Poblaciones Especiales

Pacientes con enfermedad renal o hepática:

Pacientes de edad avanzada (más de 65 años): Igual que en el caso de los adultos, la dosis de fenitoína debe ajustarse según los requerimientos individuales de los pacientes, utilizando las mismas directrices. En pacientes de edad avanzada la depuración de fenitoína disminuye levemente y podrían requerirse dosis más bajas o menores frecuentes (ver Sección 5.2 Propiedades Farmacodinámicas – Poblaciones especiales – Edad). Dado que los pacientes de edad avanzada suelen tener múltiples tratamientos con otros medicamentos, debe tenerse en cuenta la posibilidad de aparición de interacciones medicamentosas.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

La fenitoína está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la fenitoína, o a los ingredientes inactivos del producto, o a otras hidantoínas.

No se debe administrar en mujeres en embarazo y en período de lactancia, en pacientes con trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal.

La co-administración de fenitoína está contraindicada con delavirdina debido al potencial de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.

Advertencias Especiales y Precauciones para su Uso

Generales

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La fenitoína no es efectiva para crisis de ausencia (pequeño mal). Si están presentes ambos, crisis convulsivas tónico-clónicas (gran mal) y de ausencia (pequeño mal), se requiere una farmacoterapia combinada.

La fenitoína no está indicada para convulsiones debidas a hipoglicemia u otras causas metabólicas. Se deben realizar los procedimientos de diagnóstico apropiados, según lo indicado.

La fenitoína no se puede suspender abruptamente, debido a la posibilidad de un aumento de la frecuencia de las convulsiones, incluido un status epiléptico. Cuando a juicio del médico tratante surja la necesidad de reducir la dosis, suspender o sustituir por otra medicación anticonvulsivante alternativa, la implementación debe instaurarse gradualmente. Sin embargo, en el caso de una reacción alérgica o de hipersensibilidad se podría requerir la sustitución rápida por la terapia alternativa. En este caso, la terapia alternativa debería ser un medicamento anticonvulsivante que no pertenezca a la clase química de las hidantoínas.

Se ha evidenciado que un pequeño porcentaje de los individuos tratados con fenitoína, la metabolizan lentamente. Este metabolismo lento podría deberse a una disponibilidad limitada de enzimas y a la ausencia de inducción; aparentemente esto estaría determinado genéticamente (polimorfismo).

La ingestión aguda de alcohol podría incrementar los niveles séricos de fenitoína, mientras que el uso crónico del alcohol podría disminuirlos.

Debido a un aumento de la fracción libre de fenitoína en pacientes con enfermedad renal o hepática, o en aquellos con hipoalbuminemia, la interpretación de las concentraciones plasmáticas totales de fenitoína debe hacerse con precaución. La concentración de fenitoína libre puede elevarse en pacientes con hiperbilirrubinemia. Las concentraciones de fenitoína libre pueden ser más útiles en estas poblaciones de pacientes.

Los pacientes deben conocer los síntomas y signos tóxicos de posibles reacciones hematológicas, dermatológicas de hipersensibilidad o hepáticas. Estos síntomas pueden incluir, entre otros, fiebre, dolor de garganta, erupción, úlceras en la boca, facilidad para que se produzcan hematomas, linfadenopatía y hemorragia petequeal o purpúrica y en el caso de reacciones hepáticas, anorexia, náuseas/vómito o ictericia. Se debe advertir al paciente que, debido a que los signos y síntomas pueden indicar una reacción seria, deben reportar la ocurrencia inmediatamente al médico.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Además, debe advertírsele al paciente que éstos signos y síntomas deben reportarse incluso si se presentan de forma leve o si ocurren después de la utilización prolongada.

Suicidio

Ideación y comportamiento suicida han sido reportados en pacientes tratados con anti-epilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios aleatorizados placebo-controlados de medicamentos antiepilépticos también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de ideación y conducta suicida.

Los pacientes tratados con antiepilépticos para cualquier indicación deben controlarse en relación a la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o conductas suicidas o cambios inusuales en el estado de ánimo o la conducta.

El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para fenitoína.

Efectos cardiacos

Casos de bradicardia y asístole/paro cardiaco han sido reportados, más frecuentemente asociados con la toxicidad de la fenitoína (ver sección 4.9 Sobredosis), pero también en las dosis y niveles recomendados de fenitoína.

Síndrome de hipersensibilidad / Reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos

El síndrome de hipersensibilidad (HSS) o reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) se detectó en pacientes que tomaban medicamentos anticonvulsivantes, incluso fenitoína. Algunos de estos eventos fueron fatales o amenazaron la vida.

Por lo general, aunque no siempre, el HSS/DRESS se presenta con fiebre, erupción y/o linfadenopatía conjuntamente con el compromiso de otros sistemas como hepatitis, nefritis, anormalidades hematológicas, miocarditis, miositis o neumonitis. Los síntomas iniciales pueden parecerse a una infección viral aguda. Entre otras manifestaciones comunes se incluyen artralgia, ictericia, hepatomegalia, leucocitosis y eosinofilia. El intervalo entre la primera exposición al fármaco y los síntomas generalmente es de 2 a 4 semanas, pero se ha reportado en individuos que reciben

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anticonvulsivos durante 3 meses o más. Si se presentan los signos o síntomas mencionados, se debe evaluar inmediatamente al paciente. Se debe interrumpir el uso de fenitoína si no es posible establecer una etiología alternativa para los signos y síntomas.

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar HSS/DRESS se encuentran pacientes de raza negra, pacientes que han experimentado este síndrome previamente (con fenitoína u otros medicamentos anticonvulsivantes), los pacientes con una historia familiar con este síndrome y los pacientes inmunosuprimidos. El síndrome es más severo en pacientes previamente sensibilizados.

Reacciones dermatológicas serias

La fenitoína puede causar eventos adversos serios raros como reacciones adversas cutáneas severas (RACS), como la pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) (ver sección 4.8 Efectos Indeseables), dermatitis exfoliativa, Síndrome de Steven- Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) y DRESS los cuales pueden ser fatales. Aunque pueden ocurrir reacciones adversas serias en la piel sin previo aviso, los pacientes deben estar alerta de la aparición de erupción y otros síntomas de Síndrome de hipersensibilidad / Reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (ver Sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones para su Uso – HSS/DRESS) y debe consultar a su médico de manera inmediata cuando observe cualquier signo o síntoma indicativo. El médico debe solicitarle al paciente que descontinúe el tratamiento si aparece rash. Si el rash es del tipo más leve (tipo sarampión o escarlatiniforme) se puede reanudar la terapia después que el rash haya desaparecido completamente. Si se vuelve a presentar rash después de la restitución de la terapia, está contraindicado el uso adicional de fenitoína. El riesgo de reacciones cutáneas serias y de otras reacciones de hipersensibilidad a la fenitoína puede ser mayor en los pacientes de raza negra.

Estudios en pacientes de ascendencia china han demostrado una fuerte asociación entre el riesgo de desarrollar SSJ/NET y la presencia de antígenos leucocitarios humanos HLA-B*1502, una variante alélica heredada del gen HLA B, en pacientes que usan otra carbamazepina. La limitada evidencia sugiere el HLA-B1502 puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de SSJ/NET en pacientes de ascendencia china asociado con SSJ/NET incluyendo fenitoína. Se debe evitar el uso de fármacos asociados con SSJ/NET, incluyendo la fenitoína, en pacientes HLA-B*1502 positivos cuando se encuentran otras terapias alternativas disponibles.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reportes de la literatura sugieren que la combinación de fenitoína, irradiación craneal y disminución gradual de corticosteroides, podría asociarse con el desarrollo de eritema multiforme, y/o síndrome de SJS y/o TEN.

Angioedema

Se ha reportado angioedema en pacientes tratados con fenitoína. Se debe discontinuar inmediatamente la fenitoína si ocurren síntomas de angioedema como inflamación facial, perioral o de las vías respiratorias (ver Sección 4.8 Efectos indeseables – Inmunológicos)

Lesión Hepática.

El hígado es el principal sitio de biotransformación de la fenitoína.

Se han reportado casos de hepatitis tóxica y daño hepático, los cuales raramente serían fatales.

Con la fenitoína se han reportado casos de hepatotoxicidad aguda, incluyendo casos infrecuentes de insuficiencia hepática aguda. Estos incidentes ocurren generalmente dentro de los 2 primeros meses del tratamiento y pueden estar relacionados con HSS/DRESS (ver Sección 4.4 Advertencias Especiales y Precauciones para su Uso – HSS/DRESS).

Los pacientes con deterioro de la función hepática, los pacientes de edad avanzada o aquellos gravemente enfermos, podrían presentar tempranamente síntomas de toxicidad.

El curso clínico de la hepatotoxicidad aguda de la fenitoína, varía desde una recuperación inmediata, hasta desenlaces fatales. En los pacientes con hepatotoxicidad aguda, la fenitoína debe ser discontinuada inmediatamente y nunca se debe administrar de nuevo.

Efecto sobre el Sistema Nervioso Central

Si los niveles séricos de fenitoína permanecen en forma sostenida por encima del rango óptimo, se podrían producir estados de confusión mental, referidos como "delirio," "psicosis," o "encefalopatía," o, rara vez, como disfunción cerebelosa irreversible y/o atrofia cerebelosa. De acuerdo con esto, se recomienda que al

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aparecer el primer signo de toxicidad aguda, se determinen los niveles séricos del fármaco. Si los niveles séricos son excesivos, se indica la disminución de la dosis de fenitoína; si los síntomas persisten, se recomienda la terminación del tratamiento con fenitoína.

Efecto Musculoesquelético

Se cree que la fenitoína y otros anticonvulsivantes, que han demostrado inducir la enzima CYP450, afectan el metabolismo mineral óseo de manera indirecta mediante el aumento del metabolismo de la vitamina D3. La utilización del tratamiento crónico con fenitoína en pacientes epilépticos se ha asociado con un incremento del riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis, osteomalacia, fracturas óseas, hipocalcemia e hipofosfatemia. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

Mujeres en edad fértil

La fenitoína puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición prenatal a la fenitoína puede aumentar los riesgos de malformaciones congénitas y otros resultados adversos de desarrollo (ver sección 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia)

Periodo Postparto

Pueden presentarse trastornos hemorrágicos potencialmente mortales relacionados con la disminución de los niveles de factores de coagulación dependientes de la vitamina K en neonatos expuestos a fenitoína in útero. Esta condición inducida por medicamentos puede prevenirse con la administración de vitamina K a la madre antes del nacimiento del neonato y al neonato posterior al nacimiento. (ver sección 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia)

Información para el Paciente que usa Formulación Oral de Fenitoína

Los pacientes que estén tomando fenitoína, deben ser advertidos de la importancia de adherirse estrictamente al régimen de dosificación prescrito y de informar a su médico sobre cualquier condición clínica que les impida tomarse oralmente el medicamento en la forma prescrita - por ejemplo, una cirugía, etc.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión 18.0**
- **Información para prescribir versión 18.0**

Nueva dosificación:

Posología y Método de Administración

Generalidades

Deberán monitorearse las concentraciones séricas cuando se haga el cambio de la forma farmacéutica de liberación inmediata a liberación prolongada de fenitoína sódica, y desde sales de sodio a formas ácido libre.

Las cápsulas de fenitoína y la solución para inyección están formuladas con la sal sódica de fenitoína. La forma de ácido libre de la fenitoína, es usada en las suspensiones (30 mg/5 mL [pediátrica] y 125 mg/5 mL). Como existe aproximadamente un 8% de aumento en el contenido del fármaco bajo la forma de ácido libre, con relación a la sal sódica, se podrían requerir ajustes de la dosis y monitoreo del nivel sérico, si se cambia a un paciente desde un producto formulado con el ácido libre a uno formulado con la sal sódica y viceversa.

Con todas las formulaciones orales, para proveer el beneficio máximo, se debe individualizar la dosificación. En algunos casos podrían necesitarse determinación de niveles séricos del medicamento, para realizar ajustes de dosificación adecuados.. La concentración sérica clínicamente eficaz usualmente es 10-20 µg/mL, el control óptimo, sin síntomas de toxicidad, se logra frecuentemente con estos niveles séricos, aunque algunos casos de epilepsia tónico-clónica (gran mal) leves, se podrían controlar con niveles séricos inferiores de fenitoína. Para alcanzar niveles séricos en estado estacionario con la dosis recomendada, se requiere un período de 7 a 10 días y por este motivo las modificaciones de la dosis (aumento o disminución), no se deben efectuar en intervalos menores de 7 siete a 10 días.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La suspensión oral de fenitoína no es para uso parenteral.

Dosificación en Adultos

Dosificación diaria dividida

En el caso de las cápsulas orales, los pacientes que no han recibido tratamiento previo pueden comenzar con dosis de 300 mg al día, divididos en tres dosis iguales, ajustando posteriormente la dosis según los requerimientos individuales. Para la mayoría de los adultos, la dosis satisfactoria de mantenimiento estará en el rango de 300 mg a 400 mg diarios, divididos en tres o cuatro dosis iguales, respectivamente. De ser necesario, la dosis diaria se puede aumentar hasta 600 mg

Método de administración: Exclusivamente vía oral

Para la suspensión oral, los pacientes que no han recibido tratamiento previo con fenitoína, se debe iniciar con dosis de 125 mg (5 mL) de la suspensión de 125mg/5mL, tres veces al día., ajustando posteriormente la dosis según los requerimientos individuales. De ser necesario, la dosis diaria se puede aumentar hasta 625 mg (25 mL).

Dosis oral de carga en pacientes adultos en ausencia de emergencia

En adultos que requieran alcanzar rápidamente niveles séricos en el estado estacionario, o en quienes la administración del medicamento por vía intravenosa no es deseable, se puede usar una dosis de carga de fenitoína para el inicio de la terapia no urgente. Este régimen de dosificación se debe reservar para pacientes que se encuentren en una institución clínica, donde exista monitoreo de los niveles séricos de fenitoína. Los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática o renal, no deberían recibir el régimen de dosis de carga oral.

La dosis de carga oral recomendada, es 1 g de fenitoína dividido en tres dosis (400 mg, 300 mg y 300 mg), administradas con intervalos de 2 horas. La dosis de mantenimiento normal se instaura 24 horas después de la dosis de carga, con determinaciones frecuentes de los niveles séricos.

Dosificación pediátrica

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para las cápsulas, la dosis inicial es 5 mg/Kg/día, divididos en dos o tres dosis iguales, con individualización subsiguiente de la dosis hasta un máximo de 300 mg diarios. Usualmente se recomienda una dosis de mantenimiento de 4 mg/kg a 8 mg/Kg. Los niños mayores de 6 años y los adolescentes, podrían requerir la dosis mínima de los adultos (300 mg/día). Si la dosis diaria no puede dividirse en partes iguales, la dosis más alta se debe administrar por la noche, antes de acostarse.

Para la suspensión oral, inicialmente 5 mg / kg / día en dos o tres dosis divididas en partes iguales con dosis posteriores individualizadas hasta un máximo de 300 mg diarios. Una dosis diaria de mantenimiento recomendada suele ser de 4 mg / kg a 8 mg / kg. Los niños mayores de 6 años y adolescentes pueden requerir la dosis mínima para adultos (300 mg / día).

Recién nacidos: La absorción de fenitoína tras la administración oral en recién nacidos es impredecible, el metabolismo de la fenitoína puede estar disminuido. Por lo tanto es especialmente importante monitorizar los niveles séricos de fenitoína en los recién nacidos

Posología en Poblaciones Especiales

Pacientes con enfermedad renal o hepática:

Pacientes de edad avanzada (más de 65 años): Igual que en el caso de los adultos, la dosis de fenitoína debe ajustarse según los requerimientos individuales de los pacientes, utilizando las mismas directrices. En pacientes de edad avanzada la depuración de fenitoína disminuye levemente y podrían requerirse dosis más bajas o menores frecuentes. Dado que los pacientes de edad avanzada suelen tener múltiples tratamientos con otros medicamentos, debe tenerse en cuenta la posibilidad de aparición de interacciones medicamentosas.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

La fenitoína está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la fenitoína, o a los ingredientes inactivos del producto, o a otras hidantoínas.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se debe administrar en mujeres en embarazo y en período de lactancia, en pacientes con trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal.

La co-administración de fenitoína está contraindicada con delavirdina debido al potencial de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.

Advertencias Especiales y Precauciones para su Uso

Generales

La fenitoína no es efectiva para crisis de ausencia (pequeño mal). Si están presentes ambos, crisis convulsivas tónico-clónicas (gran mal) y de ausencia (pequeño mal), se requiere una farmacoterapia combinada.

La fenitoína no está indicada para convulsiones debidas a hipoglicemia u otras causas metabólicas. Se deben realizar los procedimientos de diagnóstico apropiados, según lo indicado.

La fenitoína no se puede suspender abruptamente, debido a la posibilidad de un aumento de la frecuencia de las convulsiones, incluido un status epiléptico. Cuando a juicio del médico tratante surja la necesidad de reducir la dosis, suspender o sustituir por otra medicación anticonvulsivante alternativa, la implementación debe instaurarse gradualmente. Sin embargo, en el caso de una reacción alérgica o de hipersensibilidad se podría requerir la sustitución rápida por la terapia alternativa. En este caso, la terapia alternativa debería ser un medicamento anticonvulsivante que no pertenezca a la clase química de las hidantoínas.

Se ha evidenciado que un pequeño porcentaje de los individuos tratados con fenitoína, la metabolizan lentamente. Este metabolismo lento podría deberse a una disponibilidad limitada de enzimas y a la ausencia de inducción; aparentemente esto estaría determinado genéticamente (polimorfismo).

La ingestión aguda de alcohol podría incrementar los niveles séricos de fenitoína, mientras que el uso crónico del alcohol podría disminuirlos.

Debido a un aumento de la fracción libre de fenitoína en pacientes con enfermedad renal o hepática, o en aquellos con hipoalbuminemia, la interpretación de las concentraciones plasmáticas totales de fenitoína debe

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hacerse con precaución. La concentración de fenitoína libre puede elevarse en pacientes con hiperbilirrubinemia. Las concentraciones de fenitoína libre pueden ser más útiles en estas poblaciones de pacientes.

Los pacientes deben conocer los síntomas y signos tóxicos de posibles reacciones hematológicas, dermatológicas de hipersensibilidad o hepáticas. Estos síntomas pueden incluir, entre otros, fiebre, dolor de garganta, erupción, úlceras en la boca, facilidad para que se produzcan hematomas, linfadenopatía y hemorragia petequiral o purpúrica y en el caso de reacciones hepáticas, anorexia, náuseas/vómito o ictericia. Se debe advertir al paciente que, debido a que los signos y síntomas pueden indicar una reacción seria, deben reportar la ocurrencia inmediatamente al médico.

Además, debe advertírsele al paciente que éstos signos y síntomas deben reportarse incluso si se presentan de forma leve o si ocurren después de la utilización prolongada.

Suicidio

Ideación y comportamiento suicida han sido reportados en pacientes tratados con anti-epilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios aleatorizados placebo-controlados de medicamentos antiepilépticos también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de ideación y conducta suicida.

Los pacientes tratados con antiepilépticos para cualquier indicación deben controlarse en relación a la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o conductas suicidas o cambios inusuales en el estado de ánimo o la conducta.

El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para fenitoína.

Efectos cardiacos

Casos de bradicardia y asístole/paro cardiaco han sido reportados, más frecuentemente asociados con la toxicidad de la fenitoína, pero también en las dosis y niveles recomendados de fenitoína.

Síndrome de hipersensibilidad / Reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El síndrome de hipersensibilidad (HSS) o reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) se detectó en pacientes que tomaban medicamentos anticonvulsivantes, incluso fenitoína. Algunos de estos eventos fueron fatales o amenazaron la vida.

Por lo general, aunque no siempre, el HSS/DRESS se presenta con fiebre, erupción y/o linfadenopatía conjuntamente con el compromiso de otros sistemas como hepatitis, nefritis, anormalidades hematológicas, miocarditis, miositis o neumonitis. Los síntomas iniciales pueden parecerse a una infección viral aguda. Entre otras manifestaciones comunes se incluyen artralgia, ictericia, hepatomegalia, leucocitosis y eosinofilia. El intervalo entre la primera exposición al fármaco y los síntomas generalmente es de 2 a 4 semanas, pero se ha reportado en individuos que reciben anticonvulsivos durante 3 meses o más. Si se presentan los signos o síntomas mencionados, se debe evaluar inmediatamente al paciente. Se debe interrumpir el uso de fenitoína si no es posible establecer una etiología alternativa para los signos y síntomas.

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar HSS/DRESS se encuentran pacientes de raza negra, pacientes que han experimentado este síndrome previamente (con fenitoína u otros medicamentos anticonvulsivantes), los pacientes con una historia familiar con este síndrome y los pacientes inmunosuprimidos. El síndrome es más severo en pacientes previamente sensibilizados.

Reacciones dermatológicas serias

La fenitoína puede causar eventos adversos serios raros como reacciones adversas cutáneas severas (RACS), como la pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), dermatitis exfoliativa, Síndrome de Steven- Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) y DRESS los cuales pueden ser fatales. Aunque pueden ocurrir reacciones adversas serias en la piel sin previo aviso, los pacientes deben estar alerta de la aparición de erupción y otros síntomas de Síndrome de hipersensibilidad / Reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos y debe consultar a su médico de manera inmediata cuando observe cualquier signo o síntoma indicativo. El médico debe solicitarle al paciente que descontinúe el tratamiento si aparece rash. Si el rash es del tipo más leve (tipo sarampión o escarlatiniforme) se puede reanudar la terapia después que el rash haya desaparecido completamente. Si se vuelve a presentar rash después de la restitución de la terapia, está contraindicado el

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



uso adicional de fenitoína. El riesgo de reacciones cutáneas serias y de otras reacciones de hipersensibilidad a la fenitoína puede ser mayor en los pacientes de raza negra.

Estudios en pacientes de ascendencia china han demostrado una fuerte asociación entre el riesgo de desarrollar SSJ/NET y la presencia de antígenos leucocitarios humanos HLA-B*1502, una variante alélica heredada del gen HLA B, en pacientes que usan otra carbamazepina. La limitada evidencia sugiere el HLA-B1502 puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de SSJ/NET en pacientes de ascendencia china asociado con SSJ/NET incluyendo fenitoína. Se debe evitar el uso de fármacos asociados con SSJ/NET, incluyendo la fenitoína, en pacientes HLA-B*1502 positivos cuando se encuentran otras terapias alternativas disponibles.

Reportes de la literatura sugieren que la combinación de fenitoína, irradiación craneal y disminución gradual de corticosteroides, podría asociarse con el desarrollo de eritema multiforme, y/o síndrome de SJS y/o TEN.

Angioedema

Se ha reportado angioedema en pacientes tratados con fenitoína. Se debe discontinuar inmediatamente la fenitoína si ocurren síntomas de angioedema como inflamación facial, perioral o de las vías respiratorias

Lesión Hepática.

El hígado es el principal sitio de biotransformación de la fenitoína.

Se han reportado casos de hepatitis tóxica y daño hepático, los cuales raramente serían fatales.

Con la fenitoína se han reportado casos de hepatotoxicidad aguda, incluyendo casos infrecuentes de insuficiencia hepática aguda. Estos incidentes ocurren generalmente dentro de los 2 primeros meses del tratamiento y pueden estar relacionados con HSS/DRESS.

Los pacientes con deterioro de la función hepática, los pacientes de edad avanzada o aquellos gravemente enfermos, podrían presentar tempranamente síntomas de toxicidad.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El curso clínico de la hepatotoxicidad aguda de la fenitoína, varía desde una recuperación inmediata, hasta desenlaces fatales. En los pacientes con hepatotoxicidad aguda, la fenitoína debe ser descontinuada inmediatamente y nunca se debe administrar de nuevo.

Efecto sobre el Sistema Nervioso Central

Si los niveles séricos de fenitoína permanecen en forma sostenida por encima del rango óptimo, se podrían producir estados de confusión mental, referidos como "delirio," "psicosis," o "encefalopatía," o, rara vez, como disfunción cerebelosa irreversible y/o atrofia cerebelosa. De acuerdo con esto, se recomienda que al aparecer el primer signo de toxicidad aguda, se determinen los niveles séricos del fármaco. Si los niveles séricos son excesivos, se indica la disminución de la dosis de fenitoína; si los síntomas persisten, se recomienda la terminación del tratamiento con fenitoína.

Efecto Musculoesquelético

Se cree que la fenitoína y otros anticonvulsivantes, que han demostrado inducir la enzima CYP450, afectan el metabolismo mineral óseo de manera indirecta mediante el aumento del metabolismo de la vitamina D3. La utilización del tratamiento crónico con fenitoína en pacientes epilépticos se ha asociado con un incremento del riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis, osteomalacia, fracturas óseas, hipocalcemia e hipofosfatemia. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

Mujeres en edad fértil

La fenitoína puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición prenatal a la fenitoína puede aumentar los riesgos de malformaciones congénitas y otros resultados adversos de desarrollo.

Periodo Postparto

Pueden presentarse trastornos hemorrágicos potencialmente mortales relacionados con la disminución de los niveles de factores de coagulación dependientes de la vitamina K en neonatos expuestos a fenitoína in útero. Esta

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

condición inducida por medicamentos puede prevenirse con la administración de vitamina K a la madre antes del nacimiento del neonato y al neonato posterior al nacimiento.

Información para el Paciente que usa Formulación Oral de Fenitoína

Los pacientes que estén tomando fenitoína, deben ser advertidos de la importancia de adherirse estrictamente al régimen de dosificación prescrito y de informar a su médico sobre cualquier condición clínica que les impida tomarse oralmente el medicamento en la forma prescrita - por ejemplo, una cirugía, etc.

3.1.9.9 EPAMIN® PARENTERICO 50 MG/ML X 5 ML

Expediente : 24335
Radicado : 20181248930
Fecha : 04/12/2018
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:
Cada ampolla contiene 250mg de Fenitoina Sódica

Forma farmacéutica:
Solución inyectable

Indicaciones:
Anticonvulsivante.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al principio activo, a otras hidantoínas o a alguno de los excipientes

Administración concomitante con delavirdina debido a la potencial pérdida de respuesta virológica por posible resistencia a delavirdina o a los medicamentos inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos.

Para los productos para vía parenteral: por sus efectos sobre la automaticidad ventricular, la fenitoína también está contraindicada en pacientes con bradicardia sinusal, bloqueo sinoauricular, bloqueo a-v de segundo y tercer grado, y en pacientes con síndrome de adams - stokes.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias y precauciones:

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente. Embarazo, trastornos hepáticos o hematológicos.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Inserto versión 22.0
- Información para prescribir versión 22.0

Nueva dosificación:

Posología y método de administración

Generalidades

Las cápsulas y la solución inyectable de fenitoína están formuladas con la sal sódica de la fenitoína. La forma de ácido libre de la fenitoína, es usada en las suspensiones (30 mg/5 mL (pediátrica) y 125 mg/5 mL) y en fenitoína tabletas. Como existe aproximadamente un 8% de aumento en el contenido del fármaco bajo la forma de ácido libre, con relación a la sal sódica, se podrían requerir ajustes de la dosis y monitoreo del nivel sérico, si se cambia a un paciente desde un producto formulado con el ácido libre a uno formulado con la sal sódica y viceversa.

Pudiesen ser necesarias las determinaciones de niveles séricos, para lograr ajustes de dosificación óptimos.

El control óptimo, sin síntomas clínicos de toxicidad, se logra frecuentemente con niveles séricos en el rango 10 mcg/mL y 20 mcg/mL.

La fenitoína parenteral se puede administrar como una inyección en bolo intravenoso (IV) lento o mediante una infusión IV.

La rápida infusión puede estar asociada con eventos cardiovasculares adversos.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a los riesgos de toxicidad cardíaca y local asociados con el uso de fenitoína intravenosa, la fenitoína oral debe ser usada siempre que sea posible.

Si se administra en forma diluida, fenitoína parenteral debe diluirse con solución salina normal. La fenitoína parenteral no se debe añadir a dextrosa o a soluciones que contienen dextrosa debido al potencial de precipitación.

Debido al riesgo de toxicidad local, la fenitoína intravenosa debe administrarse directamente en una vena central o periférica grande mediante un catéter de calibre grande. Antes de la administración, deberá someterse a prueba la permeabilidad del catéter IV con un lavado de solución salina estéril. Después de cada inyección de fenitoína parenteral deberá realizarse un lavado con solución salina estéril a través del mismo catéter para evitar la irritación venosa local debido a alcalinidad de la solución

Administración en Bolo

Un bolo parenteral de fenitoína debe ser inyectado lentamente, sin exceder 50 mg/min en los adultos, usando una vena grande y una aguja de calibre grande o un catéter intravenoso. Cada inyección de fenitoína intravenosa debe estar precedida por un lavado salino y seguida por una inyección de solución salina estéril a través de la misma aguja o catéter, para evitar la irritación venosa debida a la alcalinidad de la solución.

Administración por Infusión

Para administrarla por infusión, la fenitoína parenteral se debe diluir en 50-100 mL de solución salina normal, de forma que la concentración final de fenitoína en la solución no exceda 10 mg/mL. La administración se debe iniciar inmediatamente después de preparar la mezcla y se debe completar en el lapso de una hora (la mezcla para infusión no se debe refrigerar). Se debería usar un filtro en-línea (0,22-0,50 micrones). Cada inyección de fenitoína intravenosa debe estar precedida por un lavado salino y seguida por una inyección de solución salina estéril a través de la misma aguja o catéter, para evitar la irritación venosa debida a la alcalinidad de la solución.

La dosis no debe exceder 50 mg/minuto, intravenosamente en los adultos, y no debe exceder 1 - 3 mg/kg/minuto en los neonatos y niños o 50 mg/minuto, el que sea más lento. Existe un margen relativamente pequeño entre las dosis del efecto terapéutico completo y las dosis mínimas tóxicas de este fármaco (Véase la Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de utilización – Generales).

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En las ocasiones que se pudiese requerir la administración intramuscular (por ej. en el postoperatorio de pacientes comatosos), se debe administrar una dosis intramuscular suficiente para mantener el nivel sérico dentro del rango terapéutico. Cuando se reasuma la dosificación oral después del uso IM, la dosis oral se debe ajustar para compensar la absorción IM lenta y continua, para así evitar síntomas de toxicidad. Para evitar la acumulación del fármaco debida a la absorción desde depósitos musculares, se recomienda que durante la primera semana de regreso a la fenitoína oral, se disminuya la dosis a la mitad de la dosis original (un tercio de la dosis IM).

Status Epiléptico y crisis tónico clónica.

En adultos se debe administrar una dosis de carga de 10 a 15 mg/kg por inyección intravenosa lenta, con una velocidad que no exceda 50 mg / minuto (esto requeriría aproximadamente 20 minutos en un paciente de 70 kg). La dosis de carga debe estar seguida por una dosis de mantenimiento oral o intravenosa de 100 mg, cada 6-8 horas.

La absorción de la fenitoína en los neonatos y niños, podría ser poco confiable después de la administración oral. Una dosis de carga intravenosa de 15-20 mg/kg de fenitoína, usualmente producirá concentraciones séricas dentro del rango terapéutico generalmente aceptado (10-20 mcg/mL). El fármaco se debe inyectar lentamente por vía intravenosa, a una velocidad que no exceda 1-3 mg/kg/minuto, y no exceder la dosis de 50mg por minuto, la velocidad que sea más lenta.

Es esencial el monitoreo continuo del electrocardiograma y de la presión sanguínea. El paciente debe ser observado para identificar signos de depresión respiratoria. Se recomienda la determinación de los niveles séricos de fenitoína, cuando se use la fenitoína para manejar un status epiléptico, así como el establecimiento subsiguiente de la dosis de mantenimiento.

Otras medidas incluirían la administración concomitante de una benzodiazepina intravenosa, como el diazepam, o de un barbitúrico intravenoso de acción corta, que se requieren para un control más rápido de las convulsiones, en virtud de la lenta velocidad de administración requerida por la fenitoína.

Si la administración de la fenitoína parenteral no elimina las convulsiones, se debería considerar el uso de otros agentes anticonvulsivantes, barbitúricos, anestesia general u otras medidas apropiadas.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración intramuscular no se debe emplear para el tratamiento del status epiléptico, ya que el alcance de concentraciones picos podría requerir hasta 24 horas. La administración intramuscular no debería normalmente ser utilizada, debido a los riesgos de necrosis, formación de abscesos, y absorción errática.

Neurocirugía

Dosis profiláctica - 100 a 200 mg (2 a 4 mL) intramuscularmente, con intervalos de aproximadamente 4 horas durante la cirugía y continuándola durante el período postoperatorio. Cuando se requiera la administración intramuscular en un paciente previamente estabilizado por vía oral, es necesario realizar ajustes compensatorios de la dosis, para mantener los niveles séricos terapéuticos. Cuando se use la vía intramuscular, el fármaco se debe administrar en inyección intramuscular profunda. Para mantener dichos niveles, se requiere una dosis intramuscular que sea 50% mayor que la dosis oral que se estaba usando. Cuando el paciente retorne a la administración oral, la dosis debe ser disminuida en un 50% de la dosis oral original durante una semana, para prevenir niveles séricos excesivos debidos a la liberación sostenida desde los sitios del tejido intramuscular.

Si el paciente requiriese más de una semana de fenitoína IM, se deberían explorar otras vías de administración, como sería la intubación gástrica. Para períodos de tiempo menores de una semana, el paciente que viene de recibir administración IM debe recibir ahora la mitad de la dosis oral original, durante el mismo período de tiempo durante el cual recibió la fenitoína IM. El monitoreo de los niveles séricos, ayudará a prevenir una caída por debajo del rango subterapéutico. Las determinaciones de los niveles séricos son especialmente útiles, cuando se sospechen posibles interacciones de fármacos.

Posología en Poblaciones Especiales

Pacientes con enfermedad renal o hepática

Pacientes geriátricos: En pacientes geriátricos la depuración de fenitoína se disminuye levemente y podrían requerirse dosis más bajas o menos frecuentes

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la fenitoína, o sus ingredientes inactivos u otras hidantoínas.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debido a su efecto en el automatismo ventricular, la fenitoína está contraindicada en la bradicardia sinusal, bloqueo sinusal-auricular, bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo y tercer grado y en los pacientes con síndrome Adams-Stokes.

La administración concomitante de fenitoína con delavirdina está contraindicada debido a la potencialidad de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. Embarazo, lactancia, trastornos hepáticos o hematológicos y falla renal.

Advertencias y precauciones especiales de utilización

Embarazo, trastornos hepáticos y hematológicos.

Generales

La fenitoína no es eficaz para convulsiones de ausencia (pequeño mal). Si están presentes ambos, convulsiones tónico-clónicas (gran mal) y de ausencia (pequeño mal), se requiere una farmacoterapia combinada.

La fenitoína no está indicada para convulsiones debidas a hipoglicemia u otras causas metabólicas. Se deben realizar los procedimientos de diagnóstico apropiados, según lo indicado.

Los signos de toxicidad más notables asociados con el uso intravenoso de este fármaco, son el colapso cardiovascular y/o la depresión del sistema nervioso central. Podría ocurrir hipotensión cuando se administra el fármaco rápidamente por vía intravenosa. La velocidad de administración es muy importante; no debe exceder 50 mg/minuto en los adultos y 1-3 mg/kg/minuto o 50 mg/minuto (el que sea más lento) en los neonatos y niños. A estas velocidades, la toxicidad estaría minimizada.

Usualmente ocurre hipotensión, cuando este fármaco se administra por vía intravenosa.

La vía intramuscular no está recomendada para el tratamiento del status epiléptico ya que no es posible alcanzar niveles séricos confiables de fenitoína dentro del rango terapéutico, con las dosis y los métodos de administración usados ordinariamente. En el tratamiento del status epiléptico se prefiere la vía intravenosa, debido a la demora que ocurre en la absorción de la fenitoína cuando se administra intramuscularmente.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los antiepilépticos no se pueden discontinuar abruptamente, debido a la posibilidad de un aumento de la frecuencia de las convulsiones, incluido un status epiléptico. Cuando a juicio del clínico surja la necesidad de reducir la dosis, discontinuación o sustitución por otra medicación antiepiléptica alternativa, la implementación debe ser gradual. Sin embargo, en el caso de una reacción alérgica o de hipersensibilidad se podría requerir la sustitución rápida por la terapia alternativa. En este caso, la terapia alternativa debería ser un fármaco antiepiléptico que no pertenezca a la clase química de las hidantoínas.

Se ha evidenciado que un pequeño porcentaje de los individuos tratados con fenitoína, la metabolizan lentamente. Este metabolismo lento se podría deber a una disponibilidad limitada de enzimas y ausencia de inducción; aparentemente esto estaría determinado genéticamente (polimorfismo).

La ingesta aguda de alcohol podría incrementar los niveles séricos de fenitoína, mientras que el uso crónico del alcohol podría disminuirlos.

Debido a un aumento de la fracción libre de fenitoína en pacientes con enfermedad renal o hepática, o en aquellos con hipoalbuminemia, la interpretación de las concentraciones plasmáticas totales de fenitoína debe hacerse con precaución. La concentración de fenitoína libre puede elevarse en pacientes con hiperbilirrubinemia. Las concentraciones de fenitoína libre pueden ser más útiles en estas poblaciones de pacientes.

Varios informes de casos individuales han sugerido que puede existir un incremento, aunque muy raro, en la incidencia de las reacciones de hipersensibilidad, incluido exantema cutáneo y hepatotoxicidad, en pacientes de raza negra.

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

Suicidio

Ideación y comportamiento suicida han sido reportados en pacientes tratados con agentes anti-epilépticos en diversas indicaciones. Un meta-análisis de estudios aleatorizados placebo-controlados de medicamentos antiepilépticos también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de ideación y conducta suicida.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes tratados con Anti-epilépticos para cualquier indicación deben monitorizarse con relación a la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o conductas suicidas o cambios inusuales en el estado de ánimo o la conducta.

Los pacientes, sus cuidadores y familiares deben estar informados que los antiepilépticos aumentan el riesgo de pensamientos e ideas suicidas y se les debe recomendar estar alertas a cambios inusuales en el estado de ánimo o en la conducta o la aparición de pensamientos, conductas suicidas o pensamientos sobre daño auto infringido. Las conductas preocupantes deben reportarse de inmediato al médico

El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento en el riesgo para fenitoína.

Efecto Cardiovascular

Se puede producir hipotensión. Se han reportado reacciones cardiotóxicas severas y muertes con arritmias, incluida bradicardia, de depresión auricular y ventricular y fibrilación ventricular. En algunos casos, las arritmias cardíacas han producido paros cardíacos/asistolia y muerte. Las complicaciones severas se han evidenciado generalmente en pacientes de edad avanzada o gravemente enfermos. También se han informado eventos adversos cardíacos en adultos y niños sin enfermedad subyacente o comorbilidades con las dosis y tasas de infusión recomendadas. Por lo tanto, es necesario monitorear cuidadosamente la actividad cardíaca (incluida la respiratoria) cuando se administran dosis de carga I.V. de fenitoína.-Reducción en la tasa de administración o discontinuación de la dosis puede ser necesaria- La fenitoína se debe administrar con precaución en pacientes con hipotensión y/o insuficiencia severa del miocardio.

Toxicidad Local (incluido el Síndrome del Guante Púrpura)

Se ha presentado irritación e inflamación del tejido blando en el sitio de inyección con y sin extravasación de fenitoína intravenosa.

Después de la inyección intravenosa periférica de fenitoína se han reportado edema, decoloración y dolor distal en el lugar de inyección (descritos como “síndrome del guante morado”). La irritación del tejido blando puede variar desde dolor leve a la palpación a necrosis extensa y desprendimiento de piel. El síndrome podría no desarrollarse durante varios días después de la inyección. Aunque la resolución de los

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



síntomas puede ser espontánea, se ha presentado necrosis de la piel e isquemia de las extremidades que han requerido intervenciones tales como fasciotomías, injerto de piel y, en casos raros, amputación.

Deberá evitarse la administración inapropiada, incluida la inyección subcutánea o perivascular.

La administración intramuscular de fenitoína puede producir dolor, necrosis y formación de abscesos en el sitios de inyección.

Síndrome de hipersensibilidad / Reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos .

El síndrome de hipersensibilidad (HSS) o la reacción a los medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) se detectó en pacientes que tomaban medicamentos anticonvulsivantes, incluso fenitoína. Algunos de estos eventos fueron mortales o amenazaron a la vida. Por lo general, aunque no siempre, el HSS/DRESS se presenta con fiebre, erupción y/o linfadenopatía conjuntamente con el compromiso de otros sistemas de órganos, como hepatitis, nefritis, anormalidades hematológicas, miocarditis, miositis o neumonitis. Los síntomas iniciales pueden parecerse a una infección viral aguda. Entre otras manifestaciones comunes se incluyen artralgias, ictericia, hepatomegalia, leucocitosis y eosinofilia. El intervalo entre la primera exposición al fármaco y los síntomas generalmente es de 2 a 4 semanas, pero se ha reportado en individuos que reciben anticonvulsivantes durante 3 meses o más. Si se presentan los signos o síntomas mencionados, se debe evaluar inmediatamente al paciente. Se debe interrumpir el uso de fenitoína si no es posible establecer una etiología alternativa para los signos y síntomas.

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar HSS/DRESS se encuentran pacientes de raza negra, pacientes que han experimentado este síndrome en el pasado (con fenitoína u otros medicamentos anticonvulsivantes), los pacientes con una historia familiar con este síndrome y los pacientes inmunosuprimidos. El síndrome es más severo en pacientes previamente sensibilizados.

Reacciones dermatológicas graves

La fenitoína puede causar reacciones adversas cutáneas severas (RACS) como Pustulosis exantematosa aguda generalizada (PEAG) (ver Sección 4.8 Efectos Indeseables- Sistema Dermatológico), Dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Johnson (SSJ) y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) y DRESS, los cuales pueden ser fatales. Aunque pueden ocurrir reacciones adversas serias en la piel sin previo aviso, los pacientes deben estar alerta de la aparición de erupción y otros síntomas de HSS/DRESS (ver Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de utilización – HSS/DRESS) y deben consultar a su médico de manera inmediata cuando observen cualquier signo o síntoma indicativo. El médico debe solicitarle al paciente que descontinúe el tratamiento si aparece rash. Si el rash es del tipo más leve (tipo sarampión o escarlatiniforme) se puede reanudar la terapia después que el rash ha desaparecido completamente. Si se vuelve a presentar rash después de la restitución de la terapia, está contraindicado el uso adicional de fenitoína. El riesgo de reacciones cutáneas graves y de otras reacciones de hipersensibilidad a la fenitoína puede ser mayor en los pacientes de raza negra.

Estudios en pacientes de ascendencia china han demostrado una fuerte asociación entre el riesgo de desarrollar SSJ/NET y la presencia del antígeno leucocitario humano HLA-B*1502, una variante alélica heredada del gen HLA B, en pacientes que usan otra carbamazepina. La limitada evidencia sugiere el HLA-B1502 puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de SSJ/NET en pacientes de ascendencia asiática asociado con SSJ/NET incluyendo fenitoína. Se debe evitar el uso de fármacos asociados con SSJ/NET, incluyendo la fenitoína, en pacientes HLA-B*1502 positivos cuando se encuentran otras terapias alternativas disponibles.

Reportes de la literatura sugieren que la combinación de fenitoína, irradiación craneal y disminución gradual de corticosteroides, se podría asociar con el desarrollo de Eritema Multiforme, y/o Síndrome de Stevens-Johnson y/o Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET).

Angioedema.

Se ha notificado angioedema en pacientes tratados con fenitoína. Se debe suspender la fenitoína de inmediato si aparecen síntomas de angioedema, como inflamación facial, perioral o de las vías respiratorias superiores (ver sección 4.8. Reacciones adversas - inmunológico).

Sistema Hematopoyético

Complicaciones hematopoyéticas, en algunos casos mortales, se produjeron ocasionalmente en el caso de administración de fenitoína. Se incluyeron trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia con o sin supresión de médula ósea.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han producido varios reportes que sugieren una relación entre la fenitoína y el desarrollo de linfadenopatía (local o generalizada), incluyendo hiperplasia benigna de los ganglios linfáticos, pseudolinfoma, linfoma y enfermedad de Hodgkin. Aunque no se ha establecido una relación causa-efecto, la manifestación de una linfadenopatía indicaría la necesidad de diferenciar ésta condición, de otros tipos de patologías de los ganglios linfáticos. La implicación de un ganglio linfático, se podría producir con o sin síntomas semejantes a los de HSS/DRESS (Ver Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de utilización – HSS/DRESS). En todos los casos de linfadenopatías se indica observación de seguimiento durante un período de tiempo prolongado, realizando los esfuerzos necesarios para lograr el control de las convulsiones usando medicamentos anticonvulsivantes alternativos.

Si ocurriesen macrocitosis y anemia megaloblástica, estas condiciones responden usualmente a un tratamiento con ácido fólico. Si se incorpora el ácido fólico al tratamiento con fenitoína, podría ocurrir una disminución del control de los convulsiones.

Efecto sobre el Sistema Nervioso Central

Si los niveles séricos de fenitoína permanecen en forma sostenida por encima del rango óptimo, se podrían producir estados de confusión mental, referidos como "delirio," "psicosis," o "encefalopatía," o rara vez como disfunción cerebelosa irreversible y/o atrofia cerebelosa. De acuerdo con esto, se recomienda que al aparecer el primer signo de toxicidad aguda, se determinen los niveles séricos del fármaco. Si los niveles séricos son excesivos, se indica la disminución de la dosis de fenitoína; si los síntomas persisten, se recomienda la terminación del tratamiento con fenitoína.

Efecto Metabólico

En virtud de reportes aislados que han asociado a la fenitoína con exacerbación de porfiria, se debe tener precaución cuando se use el fármaco en pacientes que padezcan esta enfermedad.

Se ha reportado hiperglicemia, resultante de los efectos inhibitorios del fármaco sobre la liberación de la insulina. En los pacientes diabéticos, la fenitoína también podría aumentar los niveles de glucosa.

Mujeres en edad fértil

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La fenitoína puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición prenatal a la fenitoína puede aumentar los riesgos de malformación congénitas y otros resultados adversos de desarrollo.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aplaza el presente concepto puesto que se encuentra pendiente el radicado 20181192791.

3.1.9.10 SATIVEX

Expediente : 20098801
Radicado : 20181249096
Fecha : 05/12/2018
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada mL contiene 27mg de delta-9-tetrahidrocannabinol (thc), 38-44 mg (thc-bds)
equivante a 27 mg /ml de thc + 25mg de cannabidiol (cbd), 35-42 mg (cbd bds),
equivante a 25 mg /ml de cbd

Forma farmacéutica:
Solución bucal

Indicaciones:

Sativex® está indicado en el tratamiento coadyuvante para la mejoría de los síntomas en pacientes con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple (EM) que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos anti espásticos y que han mostrado una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante un período inicial de prueba del tratamiento

Contraindicaciones:

Sativex está contraindicado en pacientes: con hipersensibilidad a los cannabinoides o a alguno de los excipientes. con antecedentes personales conocidos o sospechados o antecedentes familiares de esquizofrenia u otras enfermedades psicóticas, antecedentes de trastorno grave de la personalidad u otros trastornos psiquiátricos importantes distintos de la depresión asociada a la enfermedad subyacente. En mujeres en período de lactancia, debido a la probabilidad de niveles considerables de cannabinoides en la leche materna y a los posibles efectos adversos en el desarrollo del lactante. precauciones y advertencias: a menudo se notifican mareos leves o

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



moderados. Esto suele ocurrir en las primeras semanas de tratamiento. No se recomienda el uso de sativex® en niños o adolescentes menores de 18 años de edad debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. Se han observado alteraciones en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial tras la administración de la primera dosis. Por ello, se recomienda precaución durante el período de ajuste de la dosis inicial. Se han observado episodios de desvanecimientos con el uso de sativex®. No se recomienda el uso de sativex® en pacientes con enfermedad cardiovascular grave. Sin embargo, tras la administración de hasta 18 pulverizaciones dos veces al día de sativex® en voluntarios sanos, no se observaron cambios clínicamente relevantes en la duración de los intervalos qtc, pr o qrs, la frecuencia cardíaca ni la presión arterial. Se debe tener cuidado al tratar a pacientes con antecedentes de epilepsia o crisis recurrentes hasta que no se disponga de más información. Se han notificado síntomas psiquiátricos como ansiedad, delusiones, cambios de humor e ideas paranoides durante el tratamiento con sativex®. Es probable que estos síntomas sean el resultado de los efectos transitorios sobre el SNC y, en general, suelen ser de intensidad leve a moderada y bien tolerados. Es de esperar que remitan al reducir o interrumpir el tratamiento con sativex®. También se han notificado desorientación (o confusión), alucinaciones e ideación paranoide o reacciones psicóticas transitorias, y, en pocos casos, no pudo descartarse una relación causal entre la administración de sativex® y la ideación suicida. En cualquiera de estas circunstancias debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con sativex® y controlar al paciente hasta que los síntomas hayan remitido por completo. No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa. THC y CBD son metabolizados en el hígado, y aproximadamente un tercio de estos fármacos inalterados y sus metabolitos son excretados en la orina (el resto a través de las heces). Varios metabolitos de THC pueden ser psicoactivos. Por ello, la exposición sistémica y los efectos de sativex® dependen de la función hepática y renal, y en pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa los efectos de sativex® pueden ser excesivos o prolongados. Para estas poblaciones de pacientes se recomienda efectuar una evaluación clínica frecuente. Sativex® contiene aproximadamente un 50% v/v de etanol. Cada pulverización contiene hasta 0,04 g de etanol. Un vaso de vino pequeño (125 ml) con un contenido nominal de etanol del 12% v/v contiene aproximadamente 12 g de etanol. La mayoría de los pacientes responden a dosis de hasta 12 pulverizaciones al día, que contienen menos de 0,5 g de etanol. Existe riesgo de que aumente la incidencia de caídas en pacientes con reducción de la espasticidad y cuya fuerza muscular es insuficiente para mantener la postura o la marcha. Además de un mayor riesgo de sufrir caídas, las reacciones adversas de sativex® sobre el SNC, especialmente en pacientes ancianos, podrían afectar a diversos aspectos de la

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



seguridad personal, como por ejemplo en la preparación de comidas y bebidas calientes. A pesar de que existe un riesgo teórico de que pueda producirse un efecto aditivo con relajantes musculares como el baclofeno y las benzodiazepinas, aumentando así el riesgo de caídas, dicho efecto no se ha observado en los ensayos clínicos con sativex®. No obstante, conviene advertir a los pacientes de esta posibilidad. Aunque no se han observado efectos en la fertilidad, los resultados de estudios independientes realizados con animales indican que los cannabinoides afectan a la espermatogénesis. Las pacientes en edad fértil y los pacientes varones que tengan una pareja en edad fértil deben adoptar medidas anticonceptivas fiables durante el tratamiento y durante tres meses después de su interrupción. Es posible que los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias sean más propensos a abusar también de sativex®. La interrupción brusca del tratamiento con sativex a largo plazo no da lugar a un patrón uniforme o perfil temporal de los síntomas de abstinencia y probablemente sus consecuencias se limiten a trastornos pasajeros del sueño, del estado emocional o del apetito en algunos pacientes. No se han observado incrementos de la dosificación diaria en el uso a largo plazo y los niveles de "intoxicación" notificados por los propios pacientes son bajos. Por ello, es improbable la aparición de dependencia a sativex®. También se han observado reacciones adversas que podrían estar asociadas con la vía de administración del medicamento. Las reacciones en el lugar de aplicación consistieron principalmente en escozor de leve a moderado en el momento de la aplicación. Las reacciones frecuentes en el lugar de aplicación incluyen dolor en la zona de aplicación, dolor y molestias bucales, disgeusia, úlceras bucales y glosodinia. Se observaron dos casos de posible leucoplasia, si bien ninguno de ellos fue confirmado histológicamente, y un tercer caso no estuvo relacionado con el tratamiento. En consecuencia, se recomienda a los pacientes que experimenten molestias o úlceras en el lugar de aplicación del medicamento que alternen de lugar en la boca y que no sigan efectuando pulverizaciones en la zona de la mucosa dolorida o inflamada. También se recomienda una exploración bucal periódica en el tratamiento a largo plazo. Si se observan lesiones o se notifica dolor persistente, debe interrumpirse el tratamiento hasta la total remisión de los síntomas. Debe advertirse a los pacientes que viajen al extranjero que puede ser ilegal introducir este medicamento en algunos países, por lo que antes de viajar deben comprobar la situación legal relativa a sativex® en el país de destino. Embarazo y lactancia: sativex® no debe utilizarse durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio del tratamiento es mayor que los riesgos potenciales para el feto y/o embrión. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que sativex/metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes. Sativex está contraindicado durante la lactancia.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de interacciones
- Inserto versión v.Ago2018
- Información para prescribir versión v.Ago2018

Nueva dosificación:

Sativex sólo debe utilizarse por vía bucal.

Sativex está destinado como tratamiento adicional a la medicación antiespástica actual del paciente.

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de esta población de pacientes.

Adultos

Es preciso agitar el envase pulverizador antes de su uso y la pulverización debe realizarse en diferentes lugares de la superficie bucal, alternando el lugar de aplicación cada vez que se utilice el producto.

Debe informarse a los pacientes de que la determinación de la dosis óptima puede tardar hasta 2 semanas y que pueden producirse efectos indeseables durante este período, principalmente mareos. Estas reacciones suelen ser de carácter leve y desaparecen en pocos días. Sin embargo, los médicos deben considerar mantener o reducir la dosis actual, o interrumpir el tratamiento, al menos temporalmente, en función de la gravedad e intensidad de las reacciones.

Para minimizar la variabilidad de la biodisponibilidad intraindividual, la administración de Sativex debe estandarizarse en la medida de lo posible en relación con la ingesta de alimentos. Asimismo, el inicio o la interrupción de la medicación concomitante puede requerir un nuevo ajuste de la dosis.

Período de ajuste de la dosis:

Es necesario un período de ajuste de la dosis para alcanzar la dosis óptima. La cantidad y momento de las pulverizaciones variarán según el paciente.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El número de pulverizaciones debe aumentarse cada día de acuerdo con las pautas proporcionadas en la tabla siguiente. La dosis de la tarde/noche debe administrarse en cualquier momento entre las 4pm y la hora de acostarse. Cuando se introduzca la dosis de la mañana, debe administrarse en cualquier momento entre la hora de levantarse y el mediodía. El paciente puede continuar incrementando gradualmente la dosis en 1 pulverización al día, hasta un máximo de 12 pulverizaciones al día, hasta lograr un alivio óptimo de los síntomas. Deben dejarse transcurrir como mínimo 15 minutos entre cada pulverización.

Día	Número de pulverizaciones por la mañana	Número de pulverizaciones por la noche	(Número total de pulverizaciones al día)
1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	2	2
5	1	2	3
6	1	3	4
7	1	4	5
8	2	4	6
9	2	5	7
10	3	5	8
11	3	6	9
12	4	6	10
13	4	7	11
14	5	7	12

Período de mantenimiento:

Después del período de ajuste de la dosis, se recomienda que los pacientes mantengan la dosis óptima alcanzada. La dosis media en ensayos clínicos con pacientes con esclerosis múltiple es de ocho pulverizaciones al día. Una vez alcanzada la dosis óptima, los pacientes pueden distribuir las pulverizaciones a lo largo del día según su respuesta y tolerabilidad individuales. Puede ser apropiado

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



volver a realizar un ajuste ascendente o descendente de la dosis si se producen cambios en la gravedad del estado del paciente, modificaciones de la medicación concomitante o si se desarrollan reacciones adversas problemáticas. No se recomiendan dosis superiores a 12 pulverizaciones al día.

Evaluación por parte del médico

Antes de iniciar el tratamiento debe realizarse una evaluación completa de la gravedad de los síntomas relacionados con la espasticidad y la respuesta a la medicación antiespástica estándar. Sativex sólo está indicado en pacientes con espasticidad moderada o grave que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos antiespásticos. La respuesta del paciente a Sativex debe reevaluarse tras cuatro semanas de tratamiento. Si no se observa una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante este periodo inicial de prueba del tratamiento, deberá suspenderse el tratamiento. En los ensayos clínicos esta mejoría se definió como una mejoría de al menos el 20% en los síntomas relacionados con la espasticidad en una escala numérica de valoración (NRS) notificada por los pacientes de 0 a 10. El beneficio del tratamiento a largo plazo debe reevaluarse periódicamente.

Población Pediátrica

No se recomienda el uso de Sativex en niños o adolescentes menores de 18 años de edad. Se realizó un ensayo aleatorizado controlado con placebo en niños y adolescentes con parálisis cerebral o lesión traumática del sistema nervioso central y sus resultados con respecto a la eficacia fueron negativos. Los datos se describen en la sección 5.1.

Ancianos

No se han realizado estudios específicos en ancianos, aunque en los ensayos clínicos se han incluido pacientes de hasta 90 años de edad. Sin embargo, dado que los pacientes ancianos pueden ser más propensos a desarrollar algunas reacciones adversas sobre el sistema nervioso central (SNC), debe tenerse cuidado en términos de seguridad personal, como por ejemplo en la preparación de comidas y bebidas calientes.

Pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa

No se dispone de datos con dosis múltiples en sujetos con insuficiencia hepática. Sativex puede administrarse a pacientes con insuficiencia hepática leve sin ningún ajuste de dosis. No se recomienda la administración a pacientes con insuficiencia

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hepática moderada o grave debido a la falta de información sobre la posibilidad de acumulación de THC y CBD con dosis crónicas.

No hay estudios en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, en estas subpoblaciones, los efectos de Sativex pueden ser exagerados o prolongados. Se recomienda la evaluación clínica frecuente por parte de un médico en estas poblaciones de pacientes.

Nuevas contraindicaciones:

A menudo se notifican mareos leves o moderados. Esto suele ocurrir en las primeras semanas de tratamiento.

Se han observado alteraciones en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial tras la administración de la primera dosis. Por ello, se recomienda precaución durante el período de ajuste de la dosis inicial. Se han observado episodios de desvanecimientos con el uso de Sativex. No se recomienda el uso de Sativex en pacientes con enfermedad cardiovascular grave. Sin embargo, tras la administración de hasta 18 pulverizaciones dos veces al día de Sativex en voluntarios sanos, no se observaron cambios clínicamente relevantes en la duración de los intervalos QTc, PR o QRS, la frecuencia cardíaca ni la presión arterial.

Se debe tener cuidado al tratar a pacientes con antecedentes de epilepsia o crisis recurrentes hasta que no se disponga de más información.

Se han notificado síntomas psiquiátricos como ansiedad, ilusiones, cambios de humor e ideas paranoides durante el tratamiento con Sativex. Es probable que estos síntomas sean el resultado de los efectos transitorios sobre el SNC y, en general, suelen ser de intensidad leve a moderada y bien tolerados. Es de esperar que remitan al reducir o interrumpir el tratamiento con Sativex.

También se han notificado desorientación (o confusión), alucinaciones e ideación paranoide o reacciones psicóticas transitorias, y, en pocos casos, no pudo descartarse una relación causal entre la administración de Sativex y la ideación suicida. En cualquiera de estas circunstancias debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Sativex y controlar al paciente hasta que los síntomas hayan remitido por completo.

Sativex contiene aproximadamente un 50% v/v de etanol. Cada pulverización contiene hasta 0,04 g de etanol. Un vaso de vino pequeño (125 ml) con un contenido nominal

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de etanol del 12% v/v contiene aproximadamente 12 g de etanol. La mayoría de los pacientes responden a dosis de hasta 12 pulverizaciones al día, que contienen menos de 0,5 g de etanol.

Existe riesgo de que aumente la incidencia de caídas en pacientes con reducción de la espasticidad y cuya fuerza muscular es insuficiente para mantener la postura o la marcha. Además de un mayor riesgo de sufrir caídas, las reacciones adversas de Sativex sobre el SNC, especialmente en pacientes ancianos, podrían afectar a diversos aspectos de la seguridad personal, como por ejemplo en la preparación de comidas y bebidas calientes.

A pesar de que existe un riesgo teórico de que pueda producirse un efecto aditivo con relajantes musculares como el baclofeno y las benzodiazepinas, aumentando así el riesgo de caídas, dicho efecto no se ha observado en los ensayos clínicos con Sativex. No obstante, conviene advertir a los pacientes de esta posibilidad.

Mujeres en edad fértil

Sativex puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.5)

Las mujeres en edad fértil deben usar anticonceptivos altamente efectivos mientras toman Sativex. Actualmente se desconoce si Sativex puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales y, por lo tanto, las mujeres que usan anticonceptivos hormonales deben usar un método anticonceptivo adicional durante la terapia y durante los tres meses posteriores a la interrupción del tratamiento.

Embarazo y lactancia: consultar sección 4.6.

Es posible que los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias sean más propensos a abusar también de Sativex.

La interrupción brusca del tratamiento con Sativex a largo plazo no da lugar a un patrón uniforme o perfil temporal de los síntomas de abstinencia y probablemente sus consecuencias se limiten a trastornos pasajeros del sueño, del estado emocional o del apetito en algunos pacientes. No se han observado incrementos de la dosificación diaria en el uso a largo plazo y los niveles de “intoxicación” notificados por los propios pacientes son bajos. Por ello, es improbable la aparición de dependencia a Sativex.

También se han observado reacciones adversas que podrían estar asociadas con la vía de administración del medicamento. Las reacciones en el lugar de aplicación consistieron principalmente en escozor de leve a moderado en el momento

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la aplicación. Las reacciones frecuentes en el lugar de aplicación incluyen dolor en la zona de aplicación, dolor y molestias bucales, disgeusia, úlceras bucales y glosodinia. Se observaron dos casos de posible leucoplasia, si bien ninguno de ellos fue confirmado histológicamente, y un tercer caso no estuvo relacionado con el tratamiento. En vista de esto, se recomienda a los pacientes que observan molestias o ulceraciones en el sitio de aplicación del medicamento que varíen el sitio de aplicación dentro de la boca y no deben continuar rociando sobre la membrana mucosa inflamada o adolorida. La inspección regular de la mucosa oral también se recomienda en la administración a largo plazo. Si se observan lesiones o dolor persistente, se debe interrumpir la medicación hasta que se produzca una resolución completa.

Debe advertirse a los pacientes que viajen al extranjero que puede ser ilegal introducir este medicamento en algunos países, por lo que antes de viajar deben comprobar la situación legal relativa a Sativex en el país de destino.

Nuevas interacciones:

Potencial para que Sativex afecte a otros medicamentos

In vitro, se observó que Sativex es un inhibidor reversible de CYP3A4, 1A2, 2B6, 2C9 y 2C19 en concentraciones muy superiores a las que probablemente se lograrán clínicamente. Las investigaciones in vitro también demostraron que Sativex tenía el potencial de inhibición dependiente del tiempo del CYP3A4 en concentraciones clínicamente relevantes. Se espera que la velocidad de inactivación de la enzima CYP3A4 sea rápida.

La administración conjunta de Sativex con otros sustratos de CYP3A4 puede producir un aumento de la concentración plasmática del fármaco concomitante. Se recomienda una revisión del régimen de dosificación de dicha medicación.

Datos del estudio de inducción de CYP in vitro indicaron que las concentraciones plasmáticas de THC y CBD que surgen de las dosis clínicas de Sativex, podrían ser suficientes para causar la inducción de CYP1A2, 2B6 y CYP3A4 a nivel de ARNm. La coadministración de Sativex con otros fármacos que se metabolizan a través de estas enzimas del citocromo P-450 puede acelerar el metabolismo y reducir la actividad de estos otros fármacos, como las cumarinas, las estatinas, los bloqueadores beta y los corticosteroides. Cuando se coadministran sustratos sensibles de CYP con Sativex, se recomienda revisar su régimen de dosificación.

Enzimas UGT

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio in vitro, se descubrió que Sativex inhibe las enzimas UGT1G9 y UGT2B7 en concentraciones que podrían lograrse en lo clínico. Se debe tener cuidado al prescribir Sativex con medicamentos concomitantes que se metabolizan únicamente por ambos o cualquiera de estos UGT (por ejemplo, Propofol y ciertos antivirales). Los pacientes con trastornos genéticos de la glucuronidación (por ejemplo, la enfermedad de Gilbert) pueden mostrar concentraciones séricas elevadas de bilirrubina y deben tratarse con precaución cuando se coadministra Sativex.

Posibilidad de que Sativex se vea afectado por otros medicamentos

Los dos componentes principales de Sativex, delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD) son metabolizados por el sistema enzimático del citocromo P-450.

Inhibición de la enzima citocromo P-450

El tratamiento concomitante con el inhibidor de CYP3A4 ketoconazol produjo un aumento de la $C_{máx}$ y el AUC del THC (1,2 y 1,8 veces, respectivamente), su metabolito principal (3 y 3,6 veces, respectivamente) y el CBD (2 y 2 veces, respectivamente). Por lo tanto, si se inicia o interrumpe un tratamiento farmacológico concomitante con inhibidores del CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ritonavir, claritromicina) durante el tratamiento con Sativex, podría ser necesario un nuevo ajuste de la dosis.

El tratamiento concomitante de Sativex (4 pulverizaciones) con el inhibidor de CYP2C9 fluconazol (cápsula de 200 mg) produjo un aumento en la C_{max} media de THC del 22% y una AUC media del 32%. La exposición al metabolito 11-OH-THC también aumentó aproximadamente 2.1 veces y 2.5 veces para la C_{max} y el AUC respectivamente, lo que indica que el fluconazol puede inhibir su metabolismo posterior. La C_{max} de CBD también aumentó aproximadamente el 40%, pero no hubo un cambio significativo en el AUC. Tampoco se observó ningún cambio significativo en la exposición al 7-OH-CBD, aunque se observó un aumento en el metabolito circulante menor del CBD, se observó un 6-OH CBD (hasta 2,2 veces según la C_{max} y el AUC). La relevancia clínica de esta interacción fármaco-fármaco no se comprende completamente, sin embargo, se debe tener cuidado al administrar Sativex con inhibidores potentes del CYP2C9, ya que puede provocar un aumento de la exposición al THC, al CBD y a sus metabolitos.

Inducción de la enzima citocromo P-450

Tras el tratamiento con el inductor de CYP3A4 rifampicina, se observaron reducciones en la $C_{máx}$ y el AUC del THC (reducción del 40% y el 20%, respectivamente), su principal metabolito (reducción del 85% y el 87%, respectivamente) y el CBD (reducción del 50% y el 60%, respectivamente). Por lo tanto, en la medida de lo posible, debe evitarse el tratamiento farmacológico concomitante con inductores

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



enzimáticos potentes (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan). Si se considera necesario, se recomienda una titulación cuidadosa, especialmente en las dos semanas posteriores a la detención del inductor.

General

Se debe tener cuidado al usar medicamentos hipnóticos, sedantes y fármacos con un potencial efecto sedante ya que puede producirse un efecto aditivo en la sedación y en los efectos miorrelajantes.

Aunque no se ha observado un mayor número de acontecimientos adversos en pacientes que ya tomaban fármacos antiespásticos junto con Sativex, debe tenerse cuidado al administrar de forma concomitante Sativex con dichos fármacos dado que puede producirse una reducción del tono y la fuerza musculares, lo que conllevaría un mayor riesgo de caídas.

Sativex puede interaccionar con el alcohol y afectar a la coordinación, la concentración y la rapidez de respuesta. En general, debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas durante el uso de Sativex, especialmente al inicio del tratamiento o al cambiar la dosis. Debe advertirse a los pacientes que los efectos aditivos sobre el SNC derivados del consumo de alcohol durante el tratamiento con Sativex podrían alterar sus habilidades para conducir o utilizar máquinas y aumentar el riesgo de caídas.

Anticonceptivos hormonales

Se ha observado que Sativex induce enzimas metabolizadoras de fármacos y transportadores in vitro.

Sativex puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica y, por lo tanto, las mujeres que usan anticonceptivos hormonales de acción sistémica deberían agregar un segundo método de barrera adicional.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión v.Ago2018**

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para prescribir versión v.Ago2018

Nueva dosificación:

Sativex sólo debe utilizarse por vía bucal.

Sativex está destinado como tratamiento adicional a la medicación antiespástica actual del paciente.

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico especialista con experiencia en el tratamiento de esta población de pacientes.

Adultos

Es preciso agitar el envase pulverizador antes de su uso y la pulverización debe realizarse en diferentes lugares de la superficie bucal, alternando el lugar de aplicación cada vez que se utilice el producto.

Debe informarse a los pacientes de que la determinación de la dosis óptima puede tardar hasta 2 semanas y que pueden producirse efectos indeseables durante este período, principalmente mareos. Estas reacciones suelen ser de carácter leve y desaparecen en pocos días. Sin embargo, los médicos deben considerar mantener o reducir la dosis actual, o interrumpir el tratamiento, al menos temporalmente, en función de la gravedad e intensidad de las reacciones.

Para minimizar la variabilidad de la biodisponibilidad intraindividual, la administración de Sativex debe estandarizarse en la medida de lo posible en relación con la ingesta de alimentos. Asimismo, el inicio o la interrupción de la medicación concomitante puede requerir un nuevo ajuste de la dosis.

Período de ajuste de la dosis:

Es necesario un período de ajuste de la dosis para alcanzar la dosis óptima. La cantidad y momento de las pulverizaciones variarán según el paciente.

El número de pulverizaciones debe aumentarse cada día de acuerdo con las pautas proporcionadas en la tabla siguiente. La dosis de la tarde/noche debe administrarse en cualquier momento entre las 4pm y la hora de acostarse. Cuando se introduzca la dosis de la mañana, debe administrarse en cualquier momento entre la hora de levantarse y el mediodía. El paciente puede continuar incrementando gradualmente la dosis en 1 pulverización al día, hasta un máximo de 12 pulverizaciones al día, hasta lograr un alivio óptimo de los

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



síntomas. Deben dejarse transcurrir como mínimo 15 minutos entre cada pulverización.

Día	Número de pulverizaciones por la mañana	Número de pulverizaciones por la noche	(Número total de pulverizaciones al día)
1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	2	2
5	1	2	3
6	1	3	4
7	1	4	5
8	2	4	6
9	2	5	7
10	3	5	8
11	3	6	9
12	4	6	10
13	4	7	11
14	5	7	12

Período de mantenimiento:

Después del período de ajuste de la dosis, se recomienda que los pacientes mantengan la dosis óptima alcanzada. La dosis media en ensayos clínicos con pacientes con esclerosis múltiple es de ocho pulverizaciones al día. Una vez alcanzada la dosis óptima, los pacientes pueden distribuir las pulverizaciones a lo largo del día según su respuesta y tolerabilidad individuales. Puede ser apropiado volver a realizar un ajuste ascendente o descendente de la dosis si se producen cambios en la gravedad del estado del paciente, modificaciones de la medicación concomitante o si se desarrollan reacciones adversas problemáticas. No se recomiendan dosis superiores a 12 pulverizaciones al día.

Evaluación por parte del médico

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antes de iniciar el tratamiento debe realizarse una evaluación completa de la gravedad de los síntomas relacionados con la espasticidad y la respuesta a la medicación antiespástica estándar. Sativex sólo está indicado en pacientes con espasticidad moderada o grave que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos antiespásticos. La respuesta del paciente a Sativex debe reevaluarse tras cuatro semanas de tratamiento. Si no se observa una mejoría clínicamente significativa de los síntomas relacionados con la espasticidad durante este periodo inicial de prueba del tratamiento, deberá suspenderse el tratamiento. En los ensayos clínicos esta mejoría se definió como una mejoría de al menos el 20% en los síntomas relacionados con la espasticidad en una escala numérica de valoración (NRS) notificada por los pacientes de 0 a 10. El beneficio del tratamiento a largo plazo debe reevaluarse periódicamente.

Población Pediátrica

No se recomienda el uso de Sativex en niños o adolescentes menores de 18 años de edad. Se realizó un ensayo aleatorizado controlado con placebo en niños y adolescentes con parálisis cerebral o lesión traumática del sistema nervioso central y sus resultados con respecto a la eficacia fueron negativos. Los datos se describen en la sección 5.1.

Ancianos

No se han realizado estudios específicos en ancianos, aunque en los ensayos clínicos se han incluido pacientes de hasta 90 años de edad. Sin embargo, dado que los pacientes ancianos pueden ser más propensos a desarrollar algunas reacciones adversas sobre el sistema nervioso central (SNC), debe tenerse cuidado en términos de seguridad personal, como por ejemplo en la preparación de comidas y bebidas calientes.

Pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa

No se dispone de datos con dosis múltiples en sujetos con insuficiencia hepática. Sativex puede administrarse a pacientes con insuficiencia hepática leve sin ningún ajuste de dosis. No se recomienda la administración a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave debido a la falta de información sobre la posibilidad de acumulación de THC y CBD con dosis crónicas.

No hay estudios en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, en estas subpoblaciones, los efectos de Sativex pueden ser exagerados o prolongados. Se recomienda la evaluación clínica frecuente por parte de un médico en estas poblaciones de pacientes.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas contraindicaciones:

A menudo se notifican mareos leves o moderados. Esto suele ocurrir en las primeras semanas de tratamiento.

Se han observado alteraciones en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial tras la administración de la primera dosis. Por ello, se recomienda precaución durante el período de ajuste de la dosis inicial. Se han observado episodios de desvanecimientos con el uso de Sativex. No se recomienda el uso de Sativex en pacientes con enfermedad cardiovascular grave. Sin embargo, tras la administración de hasta 18 pulverizaciones dos veces al día de Sativex en voluntarios sanos, no se observaron cambios clínicamente relevantes en la duración de los intervalos QTc, PR o QRS, la frecuencia cardíaca ni la presión arterial.

Se debe tener cuidado al tratar a pacientes con antecedentes de epilepsia o crisis recurrentes hasta que no se disponga de más información.

Se han notificado síntomas psiquiátricos como ansiedad, ilusiones, cambios de humor e ideas paranoides durante el tratamiento con Sativex. Es probable que estos síntomas sean el resultado de los efectos transitorios sobre el SNC y, en general, suelen ser de intensidad leve a moderada y bien tolerados. Es de esperar que remitan al reducir o interrumpir el tratamiento con Sativex.

También se han notificado desorientación (o confusión), alucinaciones e ideación paranoide o reacciones psicóticas transitorias, y, en pocos casos, no pudo descartarse una relación causal entre la administración de Sativex y la ideación suicida. En cualquiera de estas circunstancias debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Sativex y controlar al paciente hasta que los síntomas hayan remitido por completo.

Sativex contiene aproximadamente un 50% v/v de etanol. Cada pulverización contiene hasta 0,04 g de etanol. Un vaso de vino pequeño (125 ml) con un contenido nominal de etanol del 12% v/v contiene aproximadamente 12 g de etanol. La mayoría de los pacientes responden a dosis de hasta 12 pulverizaciones al día, que contienen menos de 0,5 g de etanol.

Existe riesgo de que aumente la incidencia de caídas en pacientes con reducción de la espasticidad y cuya fuerza muscular es insuficiente para

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mantener la postura o la marcha. Además de un mayor riesgo de sufrir caídas, las reacciones adversas de Sativex sobre el SNC, especialmente en pacientes ancianos, podrían afectar a diversos aspectos de la seguridad personal, como por ejemplo en la preparación de comidas y bebidas calientes.

A pesar de que existe un riesgo teórico de que pueda producirse un efecto aditivo con relajantes musculares como el baclofeno y las benzodiazepinas, aumentando así el riesgo de caídas, dicho efecto no se ha observado en los ensayos clínicos con Sativex. No obstante, conviene advertir a los pacientes de esta posibilidad.

Mujeres en edad fértil

Sativex puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales

Las mujeres en edad fértil deben usar anticonceptivos altamente efectivos mientras toman Sativex. Actualmente se desconoce si Sativex puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales y, por lo tanto, las mujeres que usan anticonceptivos hormonales deben usar un método anticonceptivo adicional durante la terapia y durante los tres meses posteriores a la interrupción del tratamiento.

Embarazo y lactancia: consultar sección 4.6.

Es posible que los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias sean más propensos a abusar también de Sativex.

La interrupción brusca del tratamiento con Sativex a largo plazo no da lugar a un patrón uniforme o perfil temporal de los síntomas de abstinencia y probablemente sus consecuencias se limiten a trastornos pasajeros del sueño, del estado emocional o del apetito en algunos pacientes. No se han observado incrementos de la dosificación diaria en el uso a largo plazo y los niveles de “intoxicación” notificados por los propios pacientes son bajos. Por ello, es improbable la aparición de dependencia a Sativex.

También se han observado reacciones adversas que podrían estar asociadas con la vía de administración del medicamento. Las reacciones en el lugar de aplicación consistieron principalmente en escozor de leve a moderado en el momento de la aplicación. Las reacciones frecuentes en el lugar de aplicación incluyen dolor en la zona de aplicación, dolor y molestias bucales, disgeusia, úlceras bucales y glosodinia. Se observaron dos casos de posible

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



leucoplasia, si bien ninguno de ellos fue confirmado histológicamente, y un tercer caso no estuvo relacionado con el tratamiento. En vista de esto, se recomienda a los pacientes que observan molestias o ulceraciones en el sitio de aplicación del medicamento que varíen el sitio de aplicación dentro de la boca y no deben continuar rociando sobre la membrana mucosa inflamada o adolorida. La inspección regular de la mucosa oral también se recomienda en la administración a largo plazo. Si se observan lesiones o dolor persistente, se debe interrumpir la medicación hasta que se produzca una resolución completa.

Debe advertirse a los pacientes que viajen al extranjero que puede ser ilegal introducir este medicamento en algunos países, por lo que antes de viajar deben comprobar la situación legal relativa a Sativex en el país de destino.

Nuevas interacciones:

Potencial para que Sativex afecte a otros medicamentos

In vitro, se observó que Sativex es un inhibidor reversible de CYP3A4, 1A2, 2B6, 2C9 y 2C19 en concentraciones muy superiores a las que probablemente se lograrán clínicamente. Las investigaciones in vitro también demostraron que Sativex tenía el potencial de inhibición dependiente del tiempo del CYP3A4 en concentraciones clínicamente relevantes. Se espera que la velocidad de inactivación de la enzima CYP3A4 sea rápida.

La administración conjunta de Sativex con otros sustratos de CYP3A4 puede producir un aumento de la concentración plasmática del fármaco concomitante. Se recomienda una revisión del régimen de dosificación de dicha medicación.

Datos del estudio de inducción de CYP in vitro indicaron que las concentraciones plasmáticas de THC y CBD que surgen de las dosis clínicas de Sativex, podrían ser suficientes para causar la inducción de CYP1A2, 2B6 y CYP3A4 a nivel de ARNm. La coadministración de Sativex con otros fármacos que se metabolizan a través de estas enzimas del citocromo P-450 puede acelerar el metabolismo y reducir la actividad de estos otros fármacos, como las cumarinas, las estatinas, los bloqueadores beta y los corticosteroides. Cuando se coadministran sustratos sensibles de CYP con Sativex, se recomienda revisar su régimen de dosificación.

Enzimas UGT

En un estudio in vitro, se descubrió que Sativex inhibe las enzimas UGT1G9 y UGT2B7 en concentraciones que podrían lograrse en lo clínico. Se debe tener

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cuidado al prescribir Sativex con medicamentos concomitantes que se metabolizan únicamente por ambos o cualquiera de estos UGT (por ejemplo, Propofol y ciertos antivirales). Los pacientes con trastornos genéticos de la glucuronidación (por ejemplo, la enfermedad de Gilbert) pueden mostrar concentraciones séricas elevadas de bilirrubina y deben tratarse con precaución cuando se coadministra Sativex.

Posibilidad de que Sativex se vea afectado por otros medicamentos

Los dos componentes principales de Sativex, delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD) son metabolizados por el sistema enzimático del citocromo P-450.

Inhibición de la enzima citocromo P-450

El tratamiento concomitante con el inhibidor de CYP3A4 ketoconazol produjo un aumento de la C_{máx.} y el AUC del THC (1,2 y 1,8 veces, respectivamente), su metabolito principal (3 y 3,6 veces, respectivamente) y el CBD (2 y 2 veces, respectivamente). Por lo tanto, si se inicia o interrumpe un tratamiento farmacológico concomitante con inhibidores del CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ritonavir, claritromicina) durante el tratamiento con Sativex, podría ser necesario un nuevo ajuste de la dosis.

El tratamiento concomitante de Sativex (4 pulverizaciones) con el inhibidor de CYP2C9 fluconazol (cápsula de 200 mg) produjo un aumento en la C_{max} media de THC del 22% y una AUC media del 32%. La exposición al metabolito 11-OH-THC también aumentó aproximadamente 2.1 veces y 2.5 veces para la C_{max} y el AUC respectivamente, lo que indica que el fluconazol puede inhibir su metabolismo posterior. La C_{max} de CBD también aumentó aproximadamente el 40%, pero no hubo un cambio significativo en el AUC. Tampoco se observó ningún cambio significativo en la exposición al 7-OH-CBD, aunque se observó un aumento en el metabolito circulante menor del CBD, se observó un 6-OH CBD (hasta 2,2 veces según la C_{max} y el AUC). La relevancia clínica de esta interacción fármaco-fármaco no se comprende completamente, sin embargo, se debe tener cuidado al administrar Sativex con inhibidores potentes del CYP2C9, ya que puede provocar un aumento de la exposición al THC, al CBD y a sus metabolitos.

Inducción de la enzima citocromo P-450

Tras el tratamiento con el inductor de CYP3A4 rifampicina, se observaron reducciones en la C_{máx.} y el AUC del THC (reducción del 40% y el 20%, respectivamente), su principal metabolito (reducción del 85% y el 87%,

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



respectivamente) y el CBD (reducción del 50% y el 60%, respectivamente). Por lo tanto, en la medida de lo posible, debe evitarse el tratamiento farmacológico concomitante con inductores enzimáticos potentes (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan). Si se considera necesario, se recomienda una titulación cuidadosa, especialmente en las dos semanas posteriores a la detención del inductor.

General

Se debe tener cuidado al usar medicamentos hipnóticos, sedantes y fármacos con un potencial efecto sedante ya que puede producirse un efecto aditivo en la sedación y en los efectos miorelajantes.

Aunque no se ha observado un mayor número de acontecimientos adversos en pacientes que ya tomaban fármacos antiespásticos junto con Sativex, debe tenerse cuidado al administrar de forma concomitante Sativex con dichos fármacos dado que puede producirse una reducción del tono y la fuerza musculares, lo que conllevaría un mayor riesgo de caídas.

Sativex puede interaccionar con el alcohol y afectar a la coordinación, la concentración y la rapidez de respuesta. En general, debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas durante el uso de Sativex, especialmente al inicio del tratamiento o al cambiar la dosis. Debe advertirse a los pacientes que los efectos aditivos sobre el SNC derivados del consumo de alcohol durante el tratamiento con Sativex podrían alterar sus habilidades para conducir o utilizar máquinas y aumentar el riesgo de caídas.

Anticonceptivos hormonales

Se ha observado que Sativex induce enzimas metabolizadoras de fármacos y transportadores in vitro.

Sativex puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica y, por lo tanto, las mujeres que usan anticonceptivos hormonales de acción sistémica deberían agregar un segundo método de barrera adicional.

3.1.9.11 ZOFRAN INYECTABLE 4,0MG

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

ZOFRAN INYECTABLE 8,0 MG

Expediente : 19924110 / 38415
Radicado : 20181249825 / 20181249822
Fecha : 05/12/2018
Interesado : Novartis De Colombia S.A.

Composición:

Cada ampolla contiene 4mg de Ondansetron

Cada ampolla contiene 8mg de Ondansetron

Forma farmacéutica:

Solución Inyectable

Indicaciones:

- Adultos: la formulación zofran en inyección se indica en el tratamiento de las náuseas y el vómito inducidos por quimioterapia citotóxica y radioterapia.

La formulación zofran también se indica en la prevención y el tratamiento de las náuseas y el vómito postoperatorios.

- población pediátrica: formulaciones para inyección o vía oral. Zofran está indicado para el manejo de la náusea y el vómito inducido por la quimioterapia citotóxica.

No se han llevado a cabo estudios en el uso de ondansetrón administrado oralmente para la prevención o tratamiento de la náusea o vómito postoperatorios; para este propósito se recomienda la inyección IV.

Contraindicaciones:

Basado en reportes de hipotensión profunda y pérdida de conciencia cuando se administra ondansetron con clorhidrato de apomorfina, está contraindicado el uso concomitante con apomorfina. Hipersensibilidad a cualquier componente de la preparación.

Advertencias y precauciones:

Se han generado reportes de reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han exhibido hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos del receptor 5ht3.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cambios en el ECG como la prolongación del intervalo QT se han observado en pacientes con ondansetron, además de torsade de pointes y un ritmo cardiaco anormal.

Ondansetron prolonga el intervalo QT de manera dosis dependiente. Además, posteriormente a la comercialización se han reportado casos de torsade de pointes en pacientes utilizando ondansetron. Se debe evitar administrar ondansetron en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Ondansetron debe ser administrado con precaución a pacientes que han o pueden desarrollar prolongación del intervalo QTC, incluyendo pacientes con anormalidades electrolíticas, insuficiencia cardiaca congestiva, bradiarritmias o pacientes tomando otros medicamentos que lleven a una prolongación del intervalo QT o anormalidades electrolíticas.

Se debe aconsejar a los pacientes ponerse en contacto con un profesional médico de inmediato si presentan signos y síntomas de la frecuencia cardiaca o ritmo anormal.

Debe corregirse la hipokalemia e hipomagnesemia previamente a la administración de ondansetron.

Se ha descrito síndrome serotoninérgico después del uso concomitante de zofran® y otros fármacos serotoninérgicos. Si debe administrarse tratamiento concomitante con zofran® y otros medicamentos serotoninérgicos, se aconseja mantener al paciente bajo una apropiada observación.

Como se sabe que zofran® aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso, se debe vigilar a los pacientes que presenten signos de obstrucción intestinal subaguda después de su administración.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversa.
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 2018-PSB/GLC-0948-s del 1 de octubre de 2018
- Información para prescribir Versión 2018-PSB/GLC-0948-s del 1 de octubre de 2018

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Declaración sucinta Versión 2.0, 2018-PSB/GLC-0948-s del 1 de octubre de 2018

Nueva dosificación:
Posología

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia

El potencial emetógeno del tratamiento del cáncer varía según las dosis y las combinaciones de los esquemas de quimioterapia y radioterapia utilizados. La elección de la pauta posológica deberá determinarse en función de la intensidad de la exposición emetógena.

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia en adultos

La dosis recomendada de ondansetrón por vía intravenosa (i.v.) O intramuscular (i.m.) Es de 8 mg administrados inmediatamente antes del tratamiento. En el caso de la quimioterapia intensamente emetógena, puede utilizarse una dosis inicial máxima de ondansetrón de 16 mg en infusión i.v. De 15 minutos. No deberá administrarse una dosis por vía i.v. Superior a 16 mg. La eficacia de ondansetrón en la quimioterapia intensamente emetógena puede potenciarse mediante la adición de una dosis única de 20 mg de fosfato sódico de dexametasona por vía i.v., administrada antes de la quimioterapia. Las dosis i.v. Superiores a 8 mg y de hasta un máximo de 16 mg deben diluirse en un volumen de 50 ml a 100 ml de solución salina al 0,9% o de solución glucosada al 5% antes de la administración, y deben administrarse en infusión i.v. De 15 minutos como mínimo (véase el apartado instrucciones de uso y manipulación). Las dosis de ondansetrón de 8 mg o inferiores no requieren dilución y pueden administrarse en inyección i.m. O i.v. Lenta de 30 segundos como mínimo. Tras la dosis inicial de ondansetrón pueden administrarse otras 2 dosis adicionales de 8 mg por vía i.v. O i.m., con una separación entre ellas de entre 2 y 4 horas, o bien una infusión continua de 1 mg/h hasta 24 horas como máximo. Se recomienda el tratamiento por vía oral o rectal como protección frente a la emesis retardada o prolongada después de las primeras 24 horas.

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en niños y adolescentes (de 6 meses a 17 años de edad)

La dosis a utilizar para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia puede calcularse en función de la superficie corporal o del peso. En los estudios clínicos pediátricos, el ondansetrón se administró mediante una infusión i.v. Diluida en un

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



volumen de 25 ml a 50 ml de solución salina u otro líquido de infusión compatible (véase el apartado instrucciones de uso y manipulación), con un periodo de infusión no inferior a 15 minutos.

Cálculo de la dosis según la superficie corporal

El ondansetrón deberá administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia con una dosis única de 5 mg/m² por vía i.v. La dosis i.v. No debe superar los 8 mg. La administración por vía oral puede iniciarse 12 horas más tarde y puede continuarse hasta 5 días como máximo (tabla 1). No deben superarse las dosis establecidas para los adultos.

Tabla 1 cálculo de la dosis según la superficie corporal para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (de 6 meses a 17 años de edad)

Superficie corporal	Día 1	Días 2-6
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. Más 2 mg en jarabe al cabo de 12 horas	2 mg en jarabe cada 12 horas
≥ 0,6 m ² a ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. Más 4 mg en jarabe o comprimido al cabo de 12 horas	4 mg en jarabe o comprimido cada 12 horas
> 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. O bien 8 mg i.v. Más 8 mg en jarabe o comprimido al cabo de 12 horas	8 mg en jarabe o comprimido cada 12 horas

Cálculo de la dosis según el peso corporal

El ondansetrón deberá administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia con una dosis única de 0,15 mg/kg por vía i.v. La dosis i.v. No debe superar los 8 mg. El día 1 pueden administrarse otras dos dosis por vía i.v., a intervalos de 4 horas. La administración por vía oral puede iniciarse 12 horas más tarde y puede continuarse hasta 5 días como máximo (tabla 2). No deben superarse las dosis establecidas para los adultos.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 2 cálculo de la dosis según el peso corporal para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (de 6 meses a 17 años de edad)

Peso corporal	Día 1	Días 2-6
≤ 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg por vía i.v. Cada 4 horas	2 mg en jarabe cada 12 horas
> 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg por vía i.v. Cada 4 horas	4 mg en jarabe o comprimido cada 12 horas

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia en ancianos

En los pacientes de edad igual o superior a 65 años, todas las dosis para administración I.V. Deberán diluirse y administrarse en infusión I.V. De 15 minutos y, en el caso de que se repita la administración, esta deberá realizarse con una separación entre las dosis no inferior a 4 horas.

En los pacientes de 65 a 74 años de edad, la dosis I.V. Inicial de 8 mg o 16 mg de ondansetrón, administrada en infusión I.V. De 15 minutos, puede ir seguida de 2 dosis de 8 mg mediante una infusión de 15 minutos que se administrarán separadas entre sí por 4 horas como mínimo. En los pacientes de edad igual o superior a 75 años, la dosis i.v. Inicial de ondansetrón no deberá superar los 8 mg y se administrará mediante una infusión de 15 minutos. Tras la dosis inicial de 8 mg pueden administrarse otras 2 dosis de 8 mg, mediante infusiones de 15 minutos, con una separación entre las dosis no inferior a 4 horas.

Náuseas y vómitos postoperatorios

Náuseas y vómitos postoperatorios en adultos

Para la prevención de las náuseas y vómitos postoperatorios, la posología recomendada de ondansetrón en inyección es una dosis única de 4 mg en inyección i.v. Lenta o i.m., la inducción de la anestesia. Para el tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios ya establecidos, se recomienda una dosis única de 4 mg administrada mediante inyección i.v. Lenta o i.m.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Náuseas y vómitos postoperatorios en niños y adolescentes (de entre 1 mes y 17 años de edad)

Para la prevención y el tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios en pacientes pediátricos a los que se ha practicado una intervención quirúrgica con anestesia general, el ondansetrón puede administrarse mediante una inyección I.V. Lenta (no menos de 30 segundos) a una dosis de 0,1 mg/kg, con un máximo de 4 mg, ya sea antes, durante o después de la inducción de la anestesia, o después de la operación.

Náuseas y vómitos postoperatorios en ancianos

Hay poca experiencia en el uso de ondansetrón en la prevención y el tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios en los ancianos; no obstante, el ondansetrón es bien tolerado en pacientes de más de 65 años que reciben quimioterapia.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario modificar la dosis ni la frecuencia diaria, ni la vía de administración.

Disfunción hepática

La depuración del ondansetrón se reduce de forma significativa y su vida media en el suero aumenta de forma significativa en las personas con disfunción hepática moderada o severa. En esos pacientes, no deberá superarse una dosis diaria total de 8 mg por vía I.V. U oral.

Pacientes metabolizadores lentos de esparteína y debrisoquina

La vida media de eliminación del ondansetrón no se ve alterada en las personas clasificadas como metabolizadores lentos de esparteína y debrisoquina. Por consiguiente, los niveles de exposición al fármaco tras la administración repetida en estos pacientes no difieren de los alcanzados en la población general. No se requiere, pues, ninguna modificación de la dosis diaria ni de la frecuencia de administración.

Nuevas contraindicaciones precauciones y advertencias:

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Teniendo en cuenta las notificaciones de hipotensión profunda y pérdida del conocimiento cuando se administró ondansetrón junto con clorhidrato de apomorfina, está contraindicado el uso concomitante de ondansetrón y apomorfina.

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del preparado.

Advertencias y precauciones

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han mostrado hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos de los receptores serotoninérgicos 5-HT₃.

El ondansetrón prolonga el intervalo QT de una forma dependiente de la dosis. Además, desde la comercialización se han notificado casos de torsade de pointes en pacientes que recibieron tratamiento con ondansetrón. Se debe evitar la administración de ondansetrón en pacientes con síndrome de QT largo congénito.

El ondansetrón se debe administrar con precaución a pacientes que presenten o puedan presentar prolongación del intervalo QTc, incluidos pacientes con alteraciones electrolíticas, insuficiencia cardíaca congestiva o bradiarritmias, o pacientes que tomen otros fármacos que provoquen una prolongación del QT o produzcan alteraciones electrolíticas. Se deberá corregir la hipopotasemia y la hipomagnesemia antes de administrar el ondansetrón.

Se ha descrito la aparición de un síndrome serotoninérgico tras el uso concomitante de ondansetrón junto con otros fármacos serotoninérgicos. En el caso de que esté justificado clínicamente un tratamiento concomitante con ondansetrón y otros fármacos serotoninérgicos, se recomienda mantener una observación apropiada del paciente.

Puesto que se sabe que el ondansetrón aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso, en los pacientes con signos de oclusión intestinal subaguda deberá realizarse una vigilancia después de administrarlo.

Nuevas reacciones adversas:
Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas descritas a continuación se presentan por clase de órgano, aparato o sistema y según su frecuencia. Las frecuencias se han definido de la

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); y muy raras ($< 1/10\,000$), incluidas las notificaciones de casos aislados.

Se han utilizado datos de ensayos clínicos para determinar la frecuencia de las reacciones adversas clasificadas de muy frecuentes a poco frecuentes. Se tuvo en cuenta la incidencia en pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas clasificadas como raras y muy raras se determinaron generalmente a partir de datos de farmacovigilancia (obtenidos desde la comercialización) de notificaciones espontáneas. Las frecuencias que siguen se han estimado a las dosis recomendadas habituales de ondansetrón. Los perfiles toxicológicos en los niños y adolescentes fueron comparables a los observados en los adultos.

Tabla 3 Reacciones adversas

Trastornos del sistema inmunitario	
Raros:	Reacciones de hipersensibilidad inmediata, a veces intensas, incluida la anafilaxia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea
Poco frecuentes:	Se han observado convulsiones, trastornos del movimiento (incluidas reacciones extrapiramidales como reacciones distónicas, crisis oculógiras y discinesia), sin que existan datos definitivos que señalen secuelas clínicas persistentes
Raros:	Mareo, principalmente durante una administración rápida por vía i.v.
Trastornos oculares	
Raros:	Deterioro visual transitorio (por ejemplo, visión borrosa), principalmente durante la administración por vía i.v.
Muy raros:	Ceguera transitoria, principalmente durante la administración por vía i.v.
La mayoría de los casos de ceguera notificados se resolvieron en un plazo de 20 minutos. La mayoría de los pacientes habían recibido quimioterápicos, que incluían cisplatino. Algunos de los casos de ceguera transitoria fueron notificados como de origen cortical	
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes:	Arritmias, dolor torácico con o sin depresión del segmento ST, bradicardia
Raros:	Prolongación del intervalo QTc (incluyendo torsade de pointes)
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Sensación de calor o rubefacción
Poco frecuentes:	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Poco frecuentes:	Hipo
Trastornos gastrointestinales	

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuentes:	Estreñimiento
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes:	Aumentos asintomáticos en las pruebas de la función hepática [#]
[#] Estos episodios se observaron con frecuencia en pacientes tratados con quimioterápicos, que incluían cisplatino.	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy raros:	Erupción cutánea tóxica, incluida la necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	
Frecuentes:	Reacciones locales en la zona de inyección

Nuevas interacciones:

No hay ningún indicio de que el ondansetrón induzca o inhiba el metabolismo de otros fármacos con los que con frecuencia se administra de forma conjunta. Existen estudios específicos que señalan que no existe interacción farmacocinética cuando el ondansetrón se administra con alcohol, temazepam, furosemida, tramadol o propofol.

El ondansetrón es metabolizado por múltiples enzimas hepáticas del citocromo P450: CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2. Dada la multiplicidad de enzimas metabólicas capaces de metabolizar el ondansetrón, la inhibición enzimática o la reducción de la actividad de una enzima (por ejemplo, déficit genético de CYP2D6) son compensadas normalmente por otras enzimas, por lo que deberá dar como resultado un cambio pequeño o no significativo en la depuración global del ondansetrón o en las necesidades posológicas.

Se deberá tener precaución cuando se administre el ondansetrón junto con otros fármacos que prolongan el intervalo QT o que causan alteraciones electrolíticas.

Apomorfina

Teniendo en cuenta las notificaciones de hipotensión profunda y pérdida del conocimiento cuando se administró ondansetrón junto con clorhidrato de apomorfina, está contraindicado el uso concomitante de ondansetrón y apomorfina.

Fenitoína, carbamazepina y rifampicina

En los pacientes tratados con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina y rifampicina), aumentó la depuración del ondansetrón tras la administración por vía oral y disminuyeron las concentraciones de ondansetrón en sangre.

Fármacos serotoninérgicos (p. ej., ISRS e IRSN)

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha descrito la aparición de un síndrome serotoninérgico (que incluye alteración del estado mental, inestabilidad neurovegetativa autónoma y anomalías neuromusculares) tras el uso concomitante de ondansetrón y otros fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN).

Tramadol

Los datos de estudios pequeños indican que el ondansetrón puede reducir el efecto analgésico del tramadol.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversa.**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Versión 2018-PSB/GLC-0948-s del 1 de octubre de 2018**
- **Información para prescribir Versión 2018-PSB/GLC-0948-s del 1 de octubre de 2018**
- **Declaración sucinta Versión 2.0, 2018-PSB/GLC-0948-s del 1 de octubre de 2018**

Nueva dosificación:

Posología

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia

El potencial emetógeno del tratamiento del cáncer varía según las dosis y las combinaciones de los esquemas de quimioterapia y radioterapia utilizados. La elección de la pauta posológica deberá determinarse en función de la intensidad de la exposición emetógena.

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia en adultos

La dosis recomendada de ondansetrón por vía intravenosa (i.v.) O intramuscular (i.m.) Es de 8 mg administrados inmediatamente antes del tratamiento. En el caso de la quimioterapia intensamente emetógena, puede utilizarse una dosis

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inicial máxima de ondansetrón de 16 mg en infusión i.v. De 15 minutos. No deberá administrarse una dosis por vía i.v. Superior a 16 mg. La eficacia de ondansetrón en la quimioterapia intensamente emetógena puede potenciarse mediante la adición de una dosis única de 20 mg de fosfato sódico de dexametasona por vía i.v., administrada antes de la quimioterapia. Las dosis i.v. Superiores a 8 mg y de hasta un máximo de 16 mg deben diluirse en un volumen de 50 ml a 100 ml de solución salina al 0,9% o de solución glucosada al 5% antes de la administración, y deben administrarse en infusión i.v. De 15 minutos como mínimo. Las dosis de ondansetrón de 8 mg o inferiores no requieren dilución y pueden administrarse en inyección i.m. O i.v. Lenta de 30 segundos como mínimo. Tras la dosis inicial de ondansetrón pueden administrarse otras 2 dosis adicionales de 8 mg por vía i.v. O i.m., con una separación entre ellas de entre 2 y 4 horas, o bien una infusión continua de 1 mg/h hasta 24 horas como máximo. Se recomienda el tratamiento por vía oral o rectal como protección frente a la emesis retardada o prolongada después de las primeras 24 horas.

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en niños y adolescentes (de 6 meses a 17 años de edad)

La dosis a utilizar para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia puede calcularse en función de la superficie corporal o del peso. En los estudios clínicos pediátricos, el ondansetrón se administró mediante una infusión i.v. Diluida en un volumen de 25 ml a 50 ml de solución salina u otro líquido de infusión compatible, con un periodo de infusión no inferior a 15 minutos.

Cálculo de la dosis según la superficie corporal

El ondansetrón deberá administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia con una dosis única de 5 mg/m² por vía i.v. La dosis i.v. No debe superar los 8 mg. La administración por vía oral puede iniciarse 12 horas más tarde y puede continuarse hasta 5 días como máximo (tabla 1). No deben superarse las dosis establecidas para los adultos.

Tabla 3 **cálculo de la dosis según la superficie corporal para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (de 6 meses a 17 años de edad)**

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Superficie corporal	Día 1	Días 2-6
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. Más 2 mg en jarabe al cabo de 12 horas	2 mg en jarabe cada 12 horas
≥ 0,6 m ² a ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. Más 4 mg en jarabe o comprimido al cabo de 12 horas	4 mg en jarabe o comprimido cada 12 horas
> 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. O bien 8 mg i.v. Más 8 mg en jarabe o comprimido al cabo de 12 horas	8 mg en jarabe o comprimido cada 12 horas

Cálculo de la dosis según el peso corporal

El ondansetrón deberá administrarse inmediatamente antes de la quimioterapia con una dosis única de 0,15 mg/kg por vía i.v. La dosis i.v. No debe superar los 8 mg. El día 1 pueden administrarse otras dos dosis por vía i.v., a intervalos de 4 horas. La administración por vía oral puede iniciarse 12 horas más tarde y puede continuarse hasta 5 días como máximo (tabla 2). No deben superarse las dosis establecidas para los adultos.

Tabla 4 cálculo de la dosis según el peso corporal para las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (de 6 meses a 17 años de edad)

Peso corporal	Día 1	Días 2-6
≤ 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg por vía i.v. Cada 4 horas	2 mg en jarabe cada 12 horas
> 10 kg	Hasta 3 dosis de 0,15 mg/kg por vía i.v. Cada 4 horas	4 mg en jarabe o comprimido cada 12 horas

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y radioterapia en ancianos

En los pacientes de edad igual o superior a 65 años, todas las dosis para administración I.V. Deberán diluirse y administrarse en infusión I.V. De 15 minutos y, en el caso de que se repita la administración, esta deberá realizarse con una separación entre las dosis no inferior a 4 horas.

En los pacientes de 65 a 74 años de edad, la dosis I.V. Inicial de 8 mg o 16 mg de ondansetrón, administrada en infusión I.V. De 15 minutos, puede ir seguida de 2 dosis de 8 mg mediante una infusión de 15 minutos que se administrarán separadas entre sí por 4 horas como mínimo. En los pacientes de edad igual o superior a 75 años, la dosis i.v. Inicial de ondansetrón no deberá superar los 8 mg y se administrará mediante una infusión de 15 minutos. Tras la dosis inicial de 8 mg pueden administrarse otras 2 dosis de 8 mg, mediante infusiones de 15 minutos, con una separación entre las dosis no inferior a 4 horas.

Náuseas y vómitos postoperatorios

Náuseas y vómitos postoperatorios en adultos

Para la prevención de las náuseas y vómitos postoperatorios, la posología recomendada de ondansetrón en inyección es una dosis única de 4 mg en inyección i.v. Lenta o i.m., la inducción de la anestesia. Para el tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios ya establecidos, se recomienda una dosis única de 4 mg administrada mediante inyección i.v. Lenta o i.m.

Náuseas y vómitos postoperatorios en niños y adolescentes (de entre 1 mes y 17 años de edad)

Para la prevención y el tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios en pacientes pediátricos a los que se ha practicado una intervención quirúrgica con anestesia general, el ondansetrón puede administrarse mediante una inyección I.V. Lenta (no menos de 30 segundos) a una dosis de 0,1 mg/kg, con un máximo de 4 mg, ya sea antes, durante o después de la inducción de la anestesia, o después de la operación.



Náuseas y vómitos postoperatorios en ancianos

Hay poca experiencia en el uso de ondansetrón en la prevención y el tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios en los ancianos; no obstante, el ondansetrón es bien tolerado en pacientes de más de 65 años que reciben quimioterapia.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario modificar la dosis ni la frecuencia diaria, ni la vía de administración.

Disfunción hepática

La depuración del ondansetrón se reduce de forma significativa y su vida media en el suero aumenta de forma significativa en las personas con disfunción hepática moderada o severa. En esos pacientes, no deberá superarse una dosis diaria total de 8 mg por vía I.V. U oral.

Pacientes metabolizadores lentos de esparteína y debrisoquina

La vida media de eliminación del ondansetrón no se ve alterada en las personas clasificadas como metabolizadores lentos de esparteína y debrisoquina. Por consiguiente, los niveles de exposición al fármaco tras la administración repetida en estos pacientes no difieren de los alcanzados en la población general. No se requiere, pues, ninguna modificación de la dosis diaria ni de la frecuencia de administración.

Nuevas contraindicaciones precauciones y advertencias:

Teniendo en cuenta las notificaciones de hipotensión profunda y pérdida del conocimiento cuando se administró ondansetrón junto con clorhidrato de apomorfina, está contraindicado el uso concomitante de ondansetrón y apomorfina.

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del preparado.

Advertencias y precauciones

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han mostrado hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos de los receptores serotoninérgicos 5-HT₃.

El ondansetrón prolonga el intervalo QT de una forma dependiente de la dosis. Además, desde la comercialización se han notificado casos de torsade de pointes en pacientes que recibieron tratamiento con ondansetrón. Se debe evitar la administración de ondansetrón en pacientes con síndrome de QT largo congénito.

El ondansetrón se debe administrar con precaución a pacientes que presenten o puedan presentar prolongación del intervalo QTc, incluidos pacientes con alteraciones electrolíticas, insuficiencia cardíaca congestiva o bradiarritmias, o pacientes que tomen otros fármacos que provoquen una prolongación del QT o produzcan alteraciones electrolíticas. Se deberá corregir la hipopotasemia y la hipomagnesemia antes de administrar el ondansetrón.

Se ha descrito la aparición de un síndrome serotoninérgico tras el uso concomitante de ondansetrón junto con otros fármacos serotoninérgicos. En el caso de que esté justificado clínicamente un tratamiento concomitante con ondansetrón y otros fármacos serotoninérgicos, se recomienda mantener una observación apropiada del paciente.

Puesto que se sabe que el ondansetrón aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso, en los pacientes con signos de oclusión intestinal subaguda deberá realizarse una vigilancia después de administrarlo.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas descritas a continuación se presentan por clase de órgano, aparato o sistema y según su frecuencia. Las frecuencias se han definido de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); y muy raras ($< 1/10\,000$), incluidas las notificaciones de casos aislados.

Se han utilizado datos de ensayos clínicos para determinar la frecuencia de las reacciones adversas clasificadas de muy frecuentes a poco frecuentes. Se tuvo en cuenta la incidencia en pacientes tratados con placebo. Las reacciones

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adversas clasificadas como raras y muy raras se determinaron generalmente a partir de datos de farmacovigilancia (obtenidos desde la comercialización) de notificaciones espontáneas. Las frecuencias que siguen se han estimado a las dosis recomendadas habituales de ondansetrón. Los perfiles toxicológicos en los niños y adolescentes fueron comparables a los observados en los adultos.

Tabla 3 Reacciones adversas

Trastornos del sistema inmunitario	
Raros:	Reacciones de hipersensibilidad inmediata, a veces intensas, incluida la anafilaxia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea
Poco frecuentes:	Se han observado convulsiones, trastornos del movimiento (incluidas reacciones extrapiramidales como reacciones distónicas, crisis oculógiras y discinesia), sin que existan datos definitivos que señalen secuelas clínicas persistentes
Raros:	Mareo, principalmente durante una administración rápida por vía i.v.
Trastornos oculares	
Raros:	Deterioro visual transitorio (por ejemplo, visión borrosa), principalmente durante la administración por vía i.v.
Muy raros:	Ceguera transitoria, principalmente durante la administración por vía i.v.
La mayoría de los casos de ceguera notificados se resolvieron en un plazo de 20 minutos. La mayoría de los pacientes habían recibido quimioterápicos, que incluían cisplatino. Algunos de los casos de ceguera transitoria fueron notificados como de origen cortical	
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes:	Arritmias, dolor torácico con o sin depresión del segmento ST, bradicardia
Raros:	Prolongación del intervalo QTc (incluyendo torsade de pointes)
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Sensación de calor o rubefacción
Poco frecuentes:	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Poco frecuentes:	Hipo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Estreñimiento
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes:	Aumentos asintomáticos en las pruebas de la función hepática [#]

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#Estos episodios se observaron con frecuencia en pacientes tratados con quimioterápicos, que incluían cisplatino.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raros: Erupción cutánea tóxica, incluida la necrólisis epidérmica tóxica

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración

Frecuentes: Reacciones locales en la zona de inyección

•
Nuevas interacciones:

No hay ningún indicio de que el ondansetrón induzca o inhiba el metabolismo de otros fármacos con los que con frecuencia se administra de forma conjunta. Existen estudios específicos que señalan que no existe interacción farmacocinética cuando el ondansetrón se administra con alcohol, temazepam, furosemida, tramadol o propofol.

El ondansetrón es metabolizado por múltiples enzimas hepáticas del citocromo P450: CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2. Dada la multiplicidad de enzimas metabólicas capaces de metabolizar el ondansetrón, la inhibición enzimática o la reducción de la actividad de una enzima (por ejemplo, déficit genético de CYP2D6) son compensadas normalmente por otras enzimas, por lo que deberá dar como resultado un cambio pequeño o no significativo en la depuración global del ondansetrón o en las necesidades posológicas.

Se deberá tener precaución cuando se administre el ondansetrón junto con otros fármacos que prolongan el intervalo QT o que causan alteraciones electrolíticas.

Apomorfina

Teniendo en cuenta las notificaciones de hipotensión profunda y pérdida del conocimiento cuando se administró ondansetrón junto con clorhidrato de apomorfina, está contraindicado el uso concomitante de ondansetrón y apomorfina.

Fenitoína, carbamazepina y rifampicina

En los pacientes tratados con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina y rifampicina), aumentó la depuración del ondansetrón tras la administración por vía oral y disminuyeron las concentraciones de ondansetrón en sangre.

Fármacos serotoninérgicos (p. ej., ISRS e IRSN)

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha descrito la aparición de un síndrome serotoninérgico (que incluye alteración del estado mental, inestabilidad neurovegetativa autónoma y anomalías neuromusculares) tras el uso concomitante de ondansetrón y otros fármacos serotoninérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN).

Tramadol

Los datos de estudios pequeños indican que el ondansetrón puede reducir el efecto analgésico del tramadol.

3.1.9.12 TIAPRIDAL 100 MG TABLETAS (COMPRIMIDOS).

Expediente : 23782
Radicado : 20181252149
Fecha : 0712/2018
Interesado : Sanofi - Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 100mg de Tiaprida

Forma farmacéutica:

Tableta

Indicaciones:

Manejo sintomático los estados de agitación y agresividad en psicosis.

Contraindicaciones:

Embarazo y lactancia, feocromocitoma, diagnosticado o sospechado, síndrome maligno, tiapridal se debe suspender en caso de hipertemia, este fenómeno puede ser uno de los signos del síndrome maligno (palidez, hipertemia, disfunción del sistema nervioso autónomo) que se ha reportado en los neurolepticos. Esta precaución se debe observar, en especial cuando se administra tiapridal a dosis alta, por ejemplo en el tratamiento de alcoholismo.

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:

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir CCDS-v14-LRC-09-Agosto-2018. Revisión
Noviembre de 2018

Nueva dosificación:

Posología y modo de administración

Adultos: 2 a 6 Tabletas diarias, repartidas en 2 a 3 tomas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática: el medicamento se metaboliza débilmente. En consecuencia, no es necesario reducir la dosis.

Insuficiencia renal: la dosis debe reducirse a 75% de la dosis normal en pacientes con una depuración de creatinina entre 30-60 mL/min, a 50% de la dosis normal en pacientes con una depuración de creatinina entre 10-30 mL/min y a 25% de la dosis normal en pacientes con una depuración de creatinina menor de 10 mL/min.

Niños: la dosis usual es de 100 -150 mg/día con un máximo de 300mg por día.

Pacientes de edad avanzada: Iniciar con dosis diarias de 100mg. De ser necesario esta dosis puede ser incrementada progresivamente hasta máximo 300mg día. La duración de tratamiento no debe ser mayor a 28 días.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes de la fórmula.
- Feocromocitoma.
- Tumores prolactino-dependientes concomitantes, por ejemplo: prolactinomas de la hipófisis y cáncer de mama.
- Asociación con levodopa (véase 4.5 “Interacciones medicamentosas y otras formas de Interacción”).
- Embarazo y lactancia.
- Síndrome maligno.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias:

- **Prolongación del intervalo QT:**

Tiaprida puede inducir una prolongación del intervalo QT. Se sabe que este efecto potencia el riesgo de arritmias ventriculares serias como las torsades de pointes (véase la sección de reacciones adversas). Antes de su administración, y de ser posible teniendo en cuenta el estado clínico del paciente, se recomienda vigilar los factores que pudieran favorecer la aparición de este trastorno del ritmo cardiaco, como por ejemplo:

- Bradicardia menor de 55 lpm,
- Desequilibrio electrolítico, en particular hipopotasemia,
- Prolongación congénita del intervalo QT,
- Tratamiento en curso con un medicamento que puede producir bradicardia pronunciada (< 55 lpm), desequilibrio electrolítico, disminución de la conducción intracardíaca, o prolongación del intervalo QT (véase la sección de Interacciones).

Tiapirida deberá ser prescrita con precaución en pacientes que presentan factores de riesgo que los pueden predisponer a la prolongación del intervalo QT.

- Como con otros neurolépticos, puede presentarse síndrome neuroléptico maligno, una complicación potencialmente fatal, caracterizado por hipertermia, rigidez muscular y disfunción vegetativa. (Ver Reacciones Adversas). Se han observado casos con síntomas atípicos como pérdida de rigidez muscular o hipertonía, y fiebre baja. En caso de hipertermia de origen desconocido, debe discontinuarse Tiaprida.

- Salvo circunstancias excepcionales, no debe usarse Tiaprida en pacientes con enfermedad de Parkinson.

- **Accidente cerebrovascular:** En estudios clínicos aleatorizados comparados con placebo llevados a cabo en una población de pacientes ancianos con demencia y tratados con ciertos agentes antipsicóticos atípicos, se ha observado un aumento de tres veces el riesgo de eventos cerebrovasculares. Se desconoce el mecanismo de dicho riesgo. No es posible descartar un aumento del riesgo con otros agentes antipsicóticos en otras poblaciones de pacientes. Tiaprida deberá ser usado con precaución en pacientes que tienen factores de riesgo para accidente cerebrovascular.

- **Pacientes ancianos con demencia:**

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia tratados con medicamentos antipsicóticos tienen un riesgo aumentado de muerte. Análisis de diecisiete estudios comparativos con placebo (duración modal de 10 semanas), la mayoría en pacientes tomando medicamentos antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en pacientes tratados con medicamentos de entre 1,6 a 1,7 veces el riesgo de muerte de los pacientes tratados con placebo. En el curso de un estudio

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



típico comparativo de 10 semanas, la tasa de muerte en pacientes tratados con medicamentos fue de alrededor de 4,5%, comparado con una tasa de alrededor de 2,6% en el grupo de placebo. Aunque las causas de muerte en estudios clínicos con antipsicóticos atípicos fueron variadas, la mayoría de muertes parecieron ser de origen cardiovascular (ej: falla cardíaca, muerte súbita) o infeccioso (ej: neumonía). Estudios observacionales sugieren que, similar a los medicamentos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con antipsicóticos convencionales puede incrementar la mortalidad.

No es claro hasta que punto las conclusiones del aumento en la mortalidad de los estudios observacionales puede ser atribuida a los medicamentos antipsicóticos en comparación con alguna característica(s) de los pacientes.

- **Tromboembolismo venoso:**

Casos de tromboembolismo venoso, algunas veces fatal, han sido reportados con medicamentos antipsicóticos. Por esto, TIAPRIDAL debe ser utilizado con precaución en pacientes con factores de riesgo para tromboembolismo (ver Reacciones Adversas).

- **Cáncer de Seno:**

Tiapride puede aumentar los niveles de prolactina, Por lo tanto se debe tener precaución y pacientes con historial o antecedente familiar de cáncer de seno deberán ser especialmente monitorizados durante la terapia con tiapride.

Precauciones:

- Los neurolépticos pueden disminuir el umbral epileptógeno. (Ver sección 4.8 Reacciones Adversas). Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de epilepsia deben vigilarse estrechamente durante la terapia con Tiaprida.
- En caso de insuficiencia renal, debe disminuirse la dosis por un posible riesgo de coma producido por sobredosis..
- En pacientes ancianos, Tiaprida, como otros neurolépticos, debe usarse con especial cautela debido a un posible riesgo de disminución del nivel de conciencia y coma.
- Tiaprida no se ha estudiado en forma exhaustiva en niños. Por lo tanto, se debe ser cuidadoso con la prescripción a niños.
- Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis han sido reportados con los antipsicóticos incluyendo Tiapridal. Infecciones de origen desconocido o fiebre pueden ser evidencia de discrasias sanguíneas y requiere una investigación hematológica inmediata.

Nuevas reacciones adversas:

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La siguiente frecuencia CIOMS es usada cuando aplique: muy común ($>10\%$), común ($>1\%$ a 10%), poco común ($>0,1\%$ y $<1\%$), raro ($>0,01\%$ y $<0,1\%$), muy raro ($<0,01\%$), no conocida (no puede ser estimada con la información disponible).

-Trastornos del sistema nervioso central y periférico:

Comunes: Mareo / vértigo, cefalea.

Parkinsonismo y síntomas asociados: temblor, hipertonía, hipoquinesia e hipersalivación. Estos síntomas son generalmente reversibles tras la administración de un medicamento antiparkinsoniano.

Poco común: Acatisia, distonía (espasmo, tortícolis, crisis oculogíras, trismus). Estos síntomas son generalmente reversibles tras la administración de un medicamento antiparkinsoniano. Convulsiones, síncope.

Raros: Disquinesia aguda. Este síntoma es generalmente reversible tras la administración de un medicamento antiparkinsoniano.

Como con todos los neurolépticos, se ha reportado disquinesia tardía (caracterizada por movimientos rítmicos e involuntarios, principalmente de la lengua y/o de la cara) tras la administración de más de tres meses del neuroléptico. La medicación antiparkinsoniana es ineficaz o puede inducir agravación de los síntomas.

Como con todos los neurolépticos, puede observarse síndrome neuroléptico maligno (ver sección 4.2 “Advertencias especiales y precauciones especiales de uso”), el cual es una complicación potencialmente fatal.

-Trastornos psiquiátricos:

Comunes: Somnolencia / amodorramiento / letargo, insomnio, agitación, indiferencia.

-Trastornos endocrinos:

Comunes: Hiperprolactemia la cual puede, producir galactorrea, amenorrea, ginecomastia, aumento de tamaño de las mamas y dolor mamario, disfunción orgásmica y disfunción eréctil los cuales son reversibles tras la suspensión del medicamento.

-El cuerpo como un todo – Trastornos Generales:

Comunes: Astenia / fatiga.

Poco común: Aumento de peso

Datos de Postcomercialización

Adicionalmente, se han reportado muy raros casos de las siguientes reacciones adversas, sólo a través de reportes espontáneos:

-Trastornos del sistema sanguíneo y linfático:

Raros: Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis.

-Trastornos psiquiátricos:

Comunes: Somnolencia, insomnio, agitación, apatía.

Poco Comunes: confusión, alucinación.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trastornos del Metabolismo y nutrición:

Raros: Hiponatremia, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH).

- Trastornos cardíacos:

Raros: Prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares como torsades de pointes, taquicardia ventricular, que pueden dar lugar a fibrilación ventricular o paro cardíaco, y muerte súbita (Véase la sección de Advertencias).

- Trastornos vasculares:

No comunes: Hipertensión, usualmente ortostática, trombosis venosa profunda.

Raros: Embolismo pulmonar, a veces fatal.

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:

Raros: Neumonía por aspiración, depresión respiratoria, en el contexto de uso con otros depresores del sistema nervioso central.

- Trastornos gastrointestinales:

Poco comunes: Constipación

Raros: Obstrucción intestinal, íleo.

- Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos:

Poco Comunes: Rash, incluyendo rash eritematoso, rash maculo-papular

Raros: Urticaria.

- Trastornos del tejido conectivo y músculo esquelético:

Raros: Incremento de la creatina fosfoquinasa en sangre, Rabdomiolisis

- Embarazo, puerperio y condiciones perinatales:

Frecuencia desconocida: Síndrome de abstinencia neonatal.

- Trastornos del sistema Reproductivo y trastornos mamarios:

No comunes: Amenorrea, disfunción orgásmica.

Raros: Aumento de tamaño de las mamas y dolor mamario, galactorrea, ginecomastia, disfunción eréctil.

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Comunes: Astenia, fatiga

No comunes: Aumento de peso.

- Trastornos hepatobiliares:

Raros: Enzimas hepáticas incrementadas.

- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento:

Frecuencia desconocida: Caídas, especialmente en pacientes ancianos.

Nuevas interacciones:

Interacciones medicamentosas y otras formas de

Interacción

Asociaciones contraindicadas

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Levodopa: antagonismo recíproco de efectos entre levodopa y neurolépticos.

Asociaciones no recomendadas

- Alcohol: el alcohol refuerza el efecto sedante de los neurolépticos. Evítese la ingestión de bebidas alcohólicas y de fármacos que contengan alcohol.
- Combinación con las siguientes medicaciones, que pueden inducir torsades de pointes o prolongar el intervalo QT:
 - Medicamentos que inducen bradicardia como los beta-bloqueadores, bloqueadores de los canales del calcio que inducen bradicardia como diltiazem y verapamilo, clonidina, guanfacina; digitálicos.
 - Medicamentos que inducen hipopotasemia: diuréticos no ahorradores de potasio, laxantes estimulantes, anfotericina B IV, glucocorticoides, tetracosáctidos. Se deberá corregir la hipopotasemia.
 - Agentes antiarrítmicos de Clase Ia como quinidina, disopiramida.
- Agentes antiarrítmicos de Clase III como amiodarona, sotalol.
- Otros medicamentos como pimozide, sultopride, haloperidol, tioridazina, metadona, antidepresivos como imipramina; litio, bepridil, cisaprida, eritromicina IV, vincamina IV, halofantrina, pentamidina, esparfloxacina.

Asociaciones que se deben tomar en cuenta

Depresores del sistema nervioso central: derivados de la morfina (analgésicos y antitusivos), la mayoría de antihistamínicos H1, barbitúricos, benzodiacepinas, ansiolíticos diferentes a las benzodiacepinas, clonidina y sustancias análogas.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Estudios en animales no indican, directa o indirectamente, efectos nocivos relacionados con efectos teratogenicos y embriotocidad en roedores. Estudios realizados en conejos han mostrado efectos embriotoxicos con pruebas realizadas a altas dosis (80 and 160 mg/kg/dia). Los estudios realizados en perros son insuficientes con respecto a desordenes del desarrollo neuronal.

Tiaprida atraviesa barrera placentaria.

La disponibilidad de datos clínicos en humanos es limitada en la exposición de embarazadas. El uso de tiapride no es recomendado durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los neonatos expuestos a los antipsicóticos, incluido Tiapridal, durante el tercer trimestre de embarazo se encuentran en riesgo de reacciones adversas que incluyen síntomas extrapiramidales y/o abstinencia que pueden variar en severidad y duración luego del nacimiento. Ha habido reportes de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastorno de alimentación. En consecuencia, los recién nacidos deben monitorizarse cuidadosamente.

Lactancia

Estudios en animales muestran excreción de Tiaprida en leche materna.

No se conoce si Tiaprida se excreta en la leche materna humana. No se puede excluir el riesgo en niños en edad de lactancia, por tanto la lactancia durante el tratamiento está contraindicada.

Fertilidad

En animales tratados se ha observado disminución de la fertilidad, relacionada con los efectos farmacológicos del medicamento (efecto mediado por la prolactina).

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Información para prescribir CCDS-v14-LRC-09-Agosto-2018. Revisión Noviembre de 2018**

Nueva dosificación:

Posología y modo de administración

Adultos: 2 a 6 Tabletas diarias, repartidas en 2 a 3 tomas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática: el medicamento se metaboliza débilmente. En consecuencia, no es necesario reducir la dosis.

Insuficiencia renal: la dosis debe reducirse a 75% de la dosis normal en pacientes con una depuración de creatinina entre 30-60 mL/min, a 50% de la dosis normal en pacientes con una depuración de creatinina entre 10-30 mL/min

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y a 25% de la dosis normal en pacientes con una depuración de creatinina menor de 10 mL/min.

Niños: la dosis usual es de 100 -150 mg/día con un máximo de 300mg por día.

Pacientes de edad avanzada: Iniciar con dosis diarias de 100mg. De ser necesario esta dosis puede ser incrementada progresivamente hasta máximo 300mg día. La duración de tratamiento no debe ser mayor a 28 días.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes de la fórmula.
- Feocromocitoma.
- Tumores prolactino-dependientes concomitantes, por ejemplo: prolactinomas de la hipófisis y cáncer de mama.
- Asociación con levodopa.
- Embarazo y lactancia.
- Síndrome maligno.

Advertencias:

- Prolongación del intervalo QT:

Tiaprida puede inducir una prolongación del intervalo QT. Se sabe que este efecto potencia el riesgo de arritmias ventriculares serias como las torsades de pointes. Antes de su administración, y de ser posible teniendo en cuenta el estado clínico del paciente, se recomienda vigilar los factores que pudieran favorecer la aparición de este trastorno del ritmo cardiaco, como por ejemplo:

- Bradicardia menor de 55 lpm,
- Desequilibrio electrolítico, en particular hipopotasemia,
- Prolongación congénita del intervalo QT,
- Tratamiento en curso con un medicamento que puede producir bradicardia pronunciada (< 55 lpm), desequilibrio electrolítico, disminución de la conducción intracardíaca, o prolongación del intervalo QT.

Tiapirida deberá ser prescrita con precaución en pacientes que presentan factores de riesgo que los pueden predisponer a la prolongación del intervalo QT.

- Como con otros neurolépticos, puede presentarse síndrome neuroléptico maligno, una complicación potencialmente fatal, caracterizado por hipertermia,

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



rigidez muscular y disfunción vegetativa. Se han observado casos con síntomas atípicos como pérdida de rigidez muscular o hipertonía, y fiebre baja. En caso de hipertermia de origen desconocido, debe discontinuarse Tiaprida.

- Salvo circunstancias excepcionales, no debe usarse Tiaprida en pacientes con enfermedad de Parkinson.

- **Accidente cerebrovascular:** En estudios clínicos aleatorizados comparados con placebo llevados a cabo en una población de pacientes ancianos con demencia y tratados con ciertos agentes antipsicóticos atípicos, se ha observado un aumento de tres veces el riesgo de eventos cerebrovasculares. Se desconoce el mecanismo de dicho riesgo. No es posible descartar un aumento del riesgo con otros agentes antipsicóticos en otras poblaciones de pacientes. Tiaprida deberá ser usado con precaución en pacientes que tienen factores de riesgo para accidente cerebrovascular.

- **Pacientes ancianos con demencia:**

Los pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia tratados con medicamentos antipsicóticos tienen un riesgo aumentado de muerte. Análisis de diecisiete estudios comparativos con placebo (duración modal de 10 semanas), la mayoría en pacientes tomando medicamentos antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en pacientes tratados con medicamentos de entre 1,6 a 1,7 veces el riesgo de muerte de los pacientes tratados con placebo. En el curso de un estudio típico comparativo de 10 semanas, la tasa de muerte en pacientes tratados con medicamentos fue de alrededor de 4,5%, comparado con una tasa de alrededor de 2,6% en el grupo de placebo. Aunque las causas de muerte en estudios clínicos con antipsicóticos atípicos fueron variadas, la mayoría de muertes parecieron ser de origen cardiovascular (ej: falla cardíaca, muerte súbita) o infeccioso (ej: neumonía). Estudios observacionales sugieren que, similar a los medicamentos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con antipsicóticos convencionales puede incrementar la mortalidad.

No es claro hasta que punto las conclusiones del aumento en la mortalidad de los estudios observacionales puede ser atribuida a los medicamentos antipsicóticos en comparación con alguna característica(s) de los pacientes.

- **Tromboembolismo venoso:**

Casos de tromboembolismo venoso, algunas veces fatal, han sido reportados con medicamentos antipsicóticos. Por esto, TIAPRIDAL debe ser utilizado con precaución en pacientes con factores de riesgo para tromboembolismo.

- **Cáncer de Seno:**

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tiapride puede aumentar los niveles de prolactina, Por lo tanto se debe tener precaución y pacientes con historial o antecedente familiar de cáncer de seno beberán ser especialmente monitorizados durante la terapia con tiapride.

Precauciones:

- Los neurolépticos pueden disminuir el umbral epileptógeno. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de epilepsia deben vigilarse estrechamente durante la terapia con Tiaprida.
- En caso de insuficiencia renal, debe disminuirse la dosis por un posible riesgo de coma producido por sobredosis.
- En pacientes ancianos, Tiaprida, como otros neurolépticos, debe usarse con especial cautela debido a un posible riesgo de disminución del nivel de conciencia y coma.
- Tiaprida no se ha estudiado en forma exhaustiva en niños. Por lo tanto, se debe ser cuidadoso con la prescripción a niños.
- Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis han sido reportados con los antipsicóticos incluyendo Tiaprida. Infecciones de origen desconocido o fiebre pueden ser evidencia de discrasias sanguíneas y requiere una investigación hematológica inmediata.

Nuevas reacciones adversas:

La siguiente frecuencia CIOMS es usada cuando aplique: muy común (>10 %), común (> 1 < 10%), poco común (> 0,1 y < 1%), raro (> 0,01 y < 0,1%), muy raro (< 0,01%), no conocida (no puede ser estimada con la información disponible).- Trastornos del sistema nervioso central y periférico:

Comunes: Mareo / vértigo, cefalea.

Parkinsonismo y síntomas asociados: temblor, hipertonía, hipoquinesia e hipersalivación. Estos síntomas son generalmente reversibles tras la administración de un medicamento antiparkinsoniano.

Poco común: Acatisia, distonía (espasmo, tortícolis, crisis oculógiras, trismus). Estos síntomas son generalmente reversibles tras la administración de un medicamento antiparkinsoniano. Convulsiones, síncope.

Raros: Disquinesia aguda. Este síntoma es generalmente reversible tras la administración de un medicamento antiparkinsoniano.

Como con todos los neurolépticos, se ha reportado disquinesia tardía (caracterizada por movimientos rítmicos e involuntarios, principalmente de la lengua y/o de la cara) tras la administración de más de tres meses del neuroléptico. La medicación antiparkinsoniana es ineficaz o puede inducir agravación de los síntomas.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como con todos los neurolépticos, puede observarse síndrome neuroléptico maligno, el cual es una complicación potencialmente fatal.

-Trastornos psiquiátricos:

Comunes: Somnolencia / amodorramiento / letargo, insomnio, agitación, indiferencia.

-Trastornos endocrinos:

Comunes: Hiperprolactemia la cual puede, producir galactorrea, amenorrea, ginecomastia, aumento de tamaño de las mamas y dolor mamario, disfunción orgásmica y disfunción eréctil los cuales son reversibles tras la suspensión del medicamento.

-El cuerpo como un todo – Trastornos Generales:

Comunes: Astenia / fatiga.

Poco común: Aumento de peso

Datos de Postcomercialización

Adicionalmente, se han reportado muy raros casos de las siguientes reacciones adversas, sólo a través de reportes espontáneos:

-Trastornos del sistema sanguíneo y linfático:

Raros: Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis.

-Trastornos psiquiátricos:

Comunes: Somnolencia, insomnio, agitación, apatía.

Poco Comunes: confusión, alucinación.

- Trastornos del Metabolismo y nutrición:

Raros: Hiponatremia, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH).

- Trastornos cardiacos:

Raros: Prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares como torsades de pointes, taquicardia ventricular, que pueden dar lugar a fibrilación ventricular o paro cardiaco, y muerte súbita.

- Trastornos vasculares:

No comunes: Hipertensión, usualmente ortostática, trombosis venosa profunda.

Raros: Embolismo pulmonar, a veces fatal.

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:

Raros: Neumonía por aspiración, depresión respiratoria, en el contexto de uso con otros depresores del sistema nervioso central.

- Trastornos gastrointestinales:

Poco comunes: Constipación

Raros: Obstrucción intestinal, íleo.

- Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos:

Acta No. 06 de 2019 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poco Comunes:

Rash, incluyendo rash eritematoso, rash maculopapular

Raros: Urticaria.

- Trastornos del tejido conectivo y músculo esquelético:

Raros: Incremento de la creatina fosfoquinasa en sangre, Rabdomiolisis

- Embarazo, puerperio y condiciones perinatales:

Frecuencia desconocida: Síndrome de abstinencia neonatal.

- Trastornos del sistema Reproductivo y trastornos mamarios:

No comunes: Amenorrea, disfunción orgásmica.

Raros: Aumento de tamaño de las mamas y dolor mamario, galactorrea, ginecomastia, disfunción eréctil.

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Comunes: Astenia, fatiga

No comunes: Aumento de peso.

- Trastornos hepatobiliares:

Raros: Enzimas hepáticas incrementadas.

- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento:

Frecuencia desconocida: Caídas, especialmente en pacientes ancianos.

Nuevas interacciones:

Interacciones medicamentosas y otras formas de Interacción

Asociaciones contraindicadas

Levodopa: antagonismo recíproco de efectos entre levodopa y neurolépticos.

Asociaciones no recomendadas

- Alcohol: el alcohol refuerza el efecto sedante de los neurolépticos. Evítese la ingestión de bebidas alcohólicas y de fármacos que contengan alcohol.

- Combinación con las siguientes medicaciones, que pueden inducir torsades de pointes o prolongar el intervalo QT:

- Medicamentos que inducen bradicardia como los beta-bloqueadores, bloqueadores de los canales del calcio que inducen bradicardia como diltiazem y verapamilo, clonidina, guanfacina; digitálicos.

- Medicamentos que inducen hipopotasemia: diuréticos no ahorradores de potasio, laxantes estimulantes, anfotericina B IV, glucocorticoides, tetracosáctidos. Se deberá corregir la hipopotasemia.

- Agentes antiarrítmicos de Clase Ia como quinidina, disopiramida.

- Agentes antiarrítmicos de Clase III como amiodarona, sotalol.

Acta No. 06 de 2019 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Otros medicamentos como pimozide, sultopride, haloperidol, tioridazina, metadona, antidepresivos como imipramina; litio, bepridil, cisaprida, eritromicina IV, vincamina IV, halofantrina, pentamidina, esparfloxacina.

Asociaciones que se deben tomar en cuenta

Depresores del sistema nervioso central: derivados de la morfina (analgésicos y antitusivos), la mayoría de antihistamínicos H1, barbitúricos, benzodiacepinas, ansiolíticos diferentes a las benzodiacepinas, clonidina y sustancias análogas.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Estudios en animales no indican, directa o indirectamente, efectos nocivos relacionados con efectos teratogénicos y embriotocidad en roedores. Estudios realizados en conejos han mostrado efectos embriotóxicos con pruebas realizadas a altas dosis (80 and 160 mg/kg/día). Los estudios realizados en perros son insuficientes con respecto a desórdenes del desarrollo neuronal.

Tiaprida atraviesa barrera placentaria.

La disponibilidad de datos clínicos en humanos es limitada en la exposición de embarazadas. El uso de tiapride no es recomendado durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos efectivos.

Los neonatos expuestos a los antipsicóticos, incluido Tiapridal, durante el tercer trimestre de embarazo se encuentran en riesgo de reacciones adversas que incluyen síntomas extrapiramidales y/o abstinencia que pueden variar en severidad y duración luego del nacimiento. Ha habido reportes de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o trastorno de alimentación. En consecuencia, los recién nacidos deben monitorizarse cuidadosamente.

Lactancia

Estudios en animales muestran excreción de Tiaprida en leche materna.

No se conoce si Tiaprida se excreta en la leche materna humana. No se puede excluir el riesgo en niños en edad de lactancia, por tanto la lactancia durante el tratamiento está contraindicada.

Fertilidad

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

En animales tratados se ha observado disminución de la fertilidad, relacionada con los efectos farmacológicos del medicamento (efecto mediado por la prolactina).

3.1.9.13 KEPPRA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION 100 mg/mL
KEPPRA TABLETAS 500 mg
KEPPRA TABLETAS 1000 mg
KEPPRA SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 19999765 / 19936412 / 19936411 / 19975838
Radicado : 20181253123 / 20181253128 / 20181253133 / 20181253138
Fecha : 10/12/2018
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada mL de concentrado para solución para perfusión contiene 100mg de Levetiracetam

Cada mL de solución oral contiene 100mg de Levetiracetam

Cada tableta contiene 500mg de Levetiracetam

Cada tableta contiene 1000mg de Levetiracetam

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

Tableta recubierta

Solución oral

Indicaciones:

Levetiracetam está indicado como monoterapia en el tratamiento de:

- crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes de 16 años de edad con epilepsia recientemente diagnosticada.

Levetiracetam está indicado como terapia complementaria en el tratamiento de:

- crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y niños desde los 4 años de edad con epilepsia,
- crisis mioclónica en adultos y adolescentes desde 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil,

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- convulsión tonicoclónica generalizada primaria en adultos y adolescentes desde 12 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.

Contraindicaciones:

Levetiracetam está contraindicado en:

Hipersensibilidad al levetiracetam o cualquier otro derivado de la pirrolidona o a cualquiera de los excipientes.

2. Nuevas precauciones y advertencias:

Suspensión definitiva

Si levetiracetam debe suspenderse se recomienda que sea retirado gradualmente (p.ej. En adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: decrementos de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: el decremento en la dosis no debe exceder de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas).

Insuficiencia renal o hepática

La administración de levetiracetam a pacientes con deterioro renal puede requerir de ajuste de dosis. En pacientes con función hepática severamente deteriorada, se recomienda una evaluación de la función renal antes de la selección de la dosis.

Lesión renal aguda

El uso de levetiracetam se ha asociado muy raramente con lesión renal aguda, con un tiempo de inicio que oscila de algunos días a varios meses.

Conteo de células sanguíneas

Se han descrito casos raros de disminución del conteo de células sanguíneas (neutropenia, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia) en asociación con la administración de levetiracetam, en general al inicio del tratamiento. Se recomienda el conteo completo de células sanguíneas en pacientes que experimentan debilidad importante, pirexia, infecciones recurrentes o trastornos de la coagulación (véase la sección de reacciones adversas).

Depresión y/o ideación suicida

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado suicidio, intento de suicidio, ideas y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un meta-análisis de los ensayos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos ha mostrado un riesgo ligeramente mayor de pensamientos y comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo es desconocido.

Por lo tanto se deberá vigilar a los pacientes para signos de depresión y/o ideas y comportamiento suicida y se deberá tomar en consideración un tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) que busquen atención médica si emergen signos de depresión y/o ideas o comportamiento suicida.

Población pediátrica

La formulación en tabletas no está adaptada para su uso en lactantes y niños menores de 6 años de edad.

Los datos disponibles en niños no sugieren un impacto sobre el crecimiento y la pubertad. Sin embargo, los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños siguen siendo desconocidos.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión NCDS09
- Información para prescribir versión NCDS09

Nueva dosificación:

Dosis y Administración

Se puede iniciar la terapia con levetiracetam con administración intravenosa u oral. La conversión desde o hasta administración intravenosa puede realizarse de forma directa, sin ajuste de la dosis. La dosis diaria total y frecuencia de administración deberán mantenerse.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabletas recubiertas

Las tabletas recubiertas deben tomarse de forma oral, tragarse con una cantidad suficiente de líquido y pueden tomarse con o sin alimentos. Después de la administración oral, se puede experimentar el sabor amargo de levetiracetam. La dosis diaria se administra en dos dosis divididas equitativamente.

Solución oral

La solución oral puede diluirse en un vaso con agua o un biberón de bebé y puede tomarse con o sin alimentos. Después de la administración oral, se puede experimentar el sabor amargo de levetiracetam. La dosis diaria se administra en dos dosis divididas equitativamente.

Concentrado para solución para infusión

El concentrado de Levetiracetam es únicamente para uso intravenoso y la dosis recomendada debe diluirse en al menos 100 ml de un diluyente compatible y administrarse intravenosamente como infusión intravenosa de 15 minutos (véase la Sección de Incompatibilidades y Uso y Manejo)

No hay experiencia con la administración de levetiracetam intravenoso por un periodo mayor a 4 días.

El concentrado de levetiracetam es una alternativa para pacientes (adultos y niños desde 4 años de edad) cuando la administración oral no es factible temporalmente.

Vía de Administración

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

KEPPRA Tabletas 500 mg
KEPPRA Tabletas 1000 mg
KEPPRA Solución Oral de 100 mg/mL
Para uso oral.

KEPPRA Concentrado para solución para perfusión 100 mg/mL
Para uso intravenoso.

Adultos

-
- Monoterapia

Adultos y adolescentes desde 16 años de edad

La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día, la cual deberá aumentarse a una dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día después de dos semanas. La dosis puede aumentarse en 250 mg dos veces al día cada dos semanas dependiendo de la respuesta clínica. La dosis máxima es de 1500 mg dos veces al día.

-
- Terapia complementaria

Adultos (≥ 18 años) y adolescentes (12 a 17 años) que pesen 50 kg o más

La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis puede iniciarse desde el primer día del tratamiento.

Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse hasta 1500 mg dos veces al día. Se pueden hacer cambios en la dosis en aumentos o disminuciones diarias de 500 mg cada dos a cuatro semanas.

Niños

El médico debe prescribir la forma farmacéutica, presentación y concentración más apropiadas de acuerdo con la edad, peso y dosis.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La formulación en tabletas no está adaptada para su uso en niños menores de 6 años de edad. La solución oral de Levetiracetam es la formulación preferida para uso en esta población. Además, las concentraciones disponibles de las tabletas no son apropiadas para el tratamiento inicial en niños que pesan menos de 25 kg, para pacientes que no pueden tragar las tabletas, o para la administración de dosis menores a 250 mg. En todos los casos anteriores deberá utilizarse la solución oral de levetiracetam.

La seguridad y eficacia del concentrado de levetiracetam para solución para infusión en lactantes y niños menores de 4 años de edad no han sido establecidas.

Monoterapia

La seguridad y eficacia de levetiracetam en niños y adolescentes menores de 16 años de edad como tratamiento de monoterapia no han sido establecidas.
No hay datos disponibles.

Terapia complementaria

Terapia complementaria para niños (4 a 11 años) y adolescentes (12 a 17 años) que pesan menos de 50 kg

La solución oral de levetiracetam es la formulación preferida para uso en niños menores de 6 años.

Para niños de 6 años y mayores, levetiracetam solución oral debe usarse para dosis menores a 250 mg, cuando la dosis recomendada no sea múltiplo de 250 mg y no sea lograble mediante la toma de tabletas de diferente concentración y para pacientes que no son capaces de deglutir tabletas.

La dosis terapéutica inicial es de 10 mg/kg dos veces al día.

Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse hasta 30 mg/kg dos veces al día. Los cambios en la dosis no deben exceder de

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aumentos o disminuciones de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas. Se deberá usar la dosis efectiva más baja.

La dosis en niños de 50 kg o más es la misma que en adultos.

Recomendaciones de dosis para niños y adolescentes:

Peso	Dosis inicial 10 mg/kg dos veces al día	Dosis máxima 30 mg/kg dos veces al día
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1.5 ml) dos veces al día	450 mg (4.5 ml) dos veces al día
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) dos veces al día	600 mg (6 ml) dos veces al día
25 kg	250 mg dos veces al día	750 mg dos veces al día
Desde 50 kg ⁽²⁾	500 mg dos veces al día	1500 mg dos veces al día

⁽¹⁾ Niños de 25 kg o menos deberán iniciar preferiblemente el tratamiento con solución oral de levetiracetam de 100 mg/ml

⁽²⁾ La dosis en niños y adolescentes de 50 kg o más es la misma que en adultos

Ancianos

Se recomienda un ajuste de dosis en pacientes ancianos con función renal comprometida.

Insuficiencia renal

La dosis diaria deberá individualizarse de acuerdo con la función renal (véase la Sección de Advertencias y Precauciones).

Para pacientes adultos, refiérase a la siguiente tabla y ajuste la dosis según se indica. Para utilizar esta tabla de dosis, se necesita un estimado de la depuración de creatinina en ml/min del paciente. La CLcr en ml/min puede estimarse a partir de la

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



determinación de creatinina sérica (mg/dl), para adultos y adolescentes que pesan 50 kg o más, utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ para mujeres})$$

Después se ajusta la CLcr por el área de superficie corporal (BSA por sus siglas en inglés) como sigue:

$$\text{CLcr (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{BSA del sujeto (m}^2\text{)}} \times 1.73$$

Ajuste de dosis para pacientes adultos y adolescentes que pesan más de 50 kg con función renal alterada

Grupo	Depuración de creatinina (ml/min/1.73m ²)	Dosis y frecuencia
Normal	> 80	500 a 1500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Grave	< 30	250 a 500 mg dos veces al día
Pacientes con nefropatía terminal sometidos a diálisis ⁽¹⁾ .	-	500 a 1000 mg una vez al día ⁽²⁾

⁽¹⁾ Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día del tratamiento con levetiracetam.

⁽²⁾ Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para los niños con alteración renal, la dosis de levetiracetam debe ajustarse con base en la función renal ya que la depuración de levetiracetam está relacionada con la función renal.

Esta recomendación se basa en un estudio en adultos con alteración renal.

La CLcr en ml/min/1.73 m² puede estimarse a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dl) utilizando la siguiente fórmula para adolescentes jóvenes y niños (fórmula Schwartz):

$$\text{CLcr (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Talla (cm)} \times \text{ks}}{\text{Creatinina Sérica (mg/dl)}}$$

ks= 0.55 en Niños menores de 13 años y en adolescentes mujeres; ks= 0.7 en adolescentes hombres.

Ajuste de dosis para pacientes niños y adolescentes que pesan menos de 50 kg con función renal alterada.

		Dosis y frecuencia ⁽¹⁾
Grupo	Depuración de creatinina (ml/min/1.73m ²)	Niños y adolescentes que pesan menos de 50 kg
Normal	> 80	10 a 30 mg/kg (0.10 a 0.30 ml/kg) dos veces al día
Leve	50-79	10 a 20 mg/kg (0.10 a 0.20 ml/kg) dos veces al día
Moderada	30-49	5 a 15 mg/kg (0.05 a 0.15 ml/kg) dos veces al día
Grave	< 30	5 a 10 mg/kg (0.05 a 0.10 ml/kg) dos veces al día
Pacientes con nefropatía terminal sometidos a diálisis	-	10 a 20 mg/kg (0.10 a 0.20 ml/kg) una vez al día ^{(3) (5)}

⁽¹⁾ Se deberá utilizar solución oral de levetiracetam para dosis menores a 250 mg, para dosis que no sean múltiplo de 250 mg cuando la dosis recomendada no sea lograble mediante la toma de tabletas de diferente concentración y para pacientes que no pueden deglutir tabletas.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- (2) Se recomienda una dosis de carga de 10.5 mg/kg (0.105 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.
- (3) Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (0.15 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.
- (4) Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 3.5 a 7 mg/kg (0.035 a 0.07 ml/kg).
- (5) Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10 mg/kg (0.05 a 0.10 ml/kg).

Insuficiencia hepática

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve a moderado. En pacientes con deterioro hepático grave, la depuración de creatinina puede subestimar la insuficiencia renal. Por lo tanto se recomienda una reducción del 50% en la dosis diaria de mantenimiento cuando la depuración de creatinina es de < 60 ml/min/1.73m².

Nuevas reacciones adversas:

Datos de Ensayos Clínicos y Datos Post-Comercialización

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de eventos adversos presentado a continuación está basado en el análisis de estudios clínicos comparativos con placebo acumulados con todas las indicaciones estudiadas, con un total de 3,416 pacientes tratados con levetiracetam. Estos datos son complementados con el uso de levetiracetam en estudios de extensión sin anonimato correspondientes, así como con la experiencia post-comercialización. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo. El perfil de seguridad de levetiracetam es generalmente similar entre los grupos de edad (pacientes adultos y pediátricos) y entre las indicaciones para epilepsia aprobadas.

Las reacciones adversas al medicamento (ADRs por sus siglas en inglés) están enlistadas bajo el sistema de clasificación de órganos MedDRA y frecuencia.

Las frecuencias están definidas como:

Muy común $\geq 1/10$

Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Rara $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$

Muy rara $< 1/10000$

Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy común: nasofaringitis

Rara: infección

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco común: trombocitopenia, leucopenia

Rara: pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis

Trastornos del sistema inmune

Rara: reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés), hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxia).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Común: anorexia

Poco común: peso disminuido, aumento de peso

Rara: hiponatriemia

Trastornos psiquiátricos

Común: depresión, hostilidad/agresión, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad

Poco común: intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, comportamiento anormal, alucinación, reacción de ira, estado confusional, ataque de pánico, labilidad afectiva / cambios del estado de ánimo, agitación

Rara: suicidio consumado, trastorno de la personalidad, pensamiento anormal

Trastornos del sistema nervioso

Muy común: somnolencia, cefalea

Común: convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor

Poco común: amnesia, alteración de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, alteración de la atención

Rara: coreoatetosis, discinesia, hiperquinesia, alteración al andar

Trastornos oculares

Poco común: diplopía, visión borrosa

Trastornos del oído y del laberinto

Común: vértigo

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Común: tos

Trastornos gastrointestinales

Común: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómito, náusea

Rara: pancreatitis

Trastornos hepato biliares

Poco común: Prueba anormal de función hepática

Rara: Insuficiencia hepática, hepatitis

Trastornos renales y urinarios

Rara: lesión renal aguda

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Común: erupción

Poco común: alopecia, eczema, prurito,

Rara: necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco común: debilidad muscular, mialgia

Rara: rabdomiólisis y aumento en sangre de Creatinfosfoquinasa*

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Común: astenia/fatiga

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Poco común: lesión

* La prevalencia es significativamente mayor en pacientes japoneses en comparación con los pacientes no japoneses.

Se han observado raramente casos de encefalopatía después de la administración de levetiracetam. Estos efectos indeseables en general ocurrieron al comienzo del tratamiento (pocos días a algunos meses) y fueron reversibles después de la suspensión del tratamiento.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

El riesgo de anorexia es mayor cuando levetiracetam es co-administrado con topiramato. En varios casos de alopecia, se observó la recuperación cuando se discontinuó levetiracetam.

Se identificó supresión de médula ósea en algunos de los casos de pancitopenia.

Población Pediátrica

En pacientes con edad de 1 mes a menos de 4 años de edad, un total de 190 pacientes habían sido tratados con levetiracetam en estudios comparativos con placebo y sin anonimato. Sesenta de estos pacientes se trataron con levetiracetam en estudios comparativos con placebo. En pacientes con edad de 4-16 años, un total de 645 pacientes habían sido tratados con levetiracetam en estudios comparativos con placebo y de extensión sin anonimato. 233 de estos pacientes se trataron con levetiracetam en estudios comparativos con placebo. En ambos rangos de edad pediátrica, estos datos son complementados con la experiencia post-comercialización del uso de levetiracetam.

Además, 101 lactantes menores de 12 meses han sido expuestos en un estudio de seguridad post autorización. No se identificaron nuevas preocupaciones acerca de la seguridad por levetiracetam para lactantes menores de 12 meses de edad con epilepsia.

El perfil de eventos adversos de levetiracetam es generalmente similar entre los grupos de edad y entre las indicaciones para epilepsia aprobadas. Los resultados de

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



seguridad en pacientes pediátricos en estudios clínicos comparativos con placebo fueron consistentes con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas de comportamiento y psiquiátricas, las cuales fueron más comunes en niños que en adultos. En niños y adolescentes con edad de 4 a 16 años, se reportaron vómito (muy común, 11.2%), agitación (común, 3.4%), cambios de estado de ánimo (común, 2.1%), labilidad afectiva (común, 1.7%), agresión (común, 8.2%), comportamiento anormal (común, 5.6%), y letargo (común, 3.9%) más frecuentemente que en otros rangos de edad o en el perfil de seguridad global. En recién nacidos y niños con edad de 1 mes a menos de 4 años, se reportaron irritabilidad (muy común, 11.7%) y coordinación anormal (común, 3.3%) más frecuentemente que en otros grupos de edad o en el perfil de seguridad global.

Un estudio de doble anonimato, comparativo con placebo de seguridad pediátrica con un diseño de no inferioridad ha evaluado los efectos cognitivos y neuropsicológicos de levetiracetam en niños de 4 a 16 años de edad con convulsiones de inicio parciales. Se concluyó que levetiracetam no fue diferente (no inferior) del placebo en relación al cambio desde el inicio en la puntuación de Leiter-R Atención y Memoria, Compuesto de Evaluación de Memoria en la población por protocolo. Los resultados relacionados con el funcionamiento conductual y emocional indicaron un empeoramiento en los pacientes tratados con levetiracetam sobre el comportamiento agresivo, medido en una forma estandarizada y sistemática utilizando un instrumento validado (CBCL - Lista de Verificación de Comportamiento Infantil de Achenbach). Sin embargo, los sujetos que tomaron levetiracetam en el estudio sin anonimato de seguimiento a largo plazo, no experimentaron un empeoramiento, en promedio, en su funcionamiento conductual y emocional; en particular las medidas de la conducta agresiva no fueron peores que las iniciales.

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:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión NCDS09**
- **Información para prescribir versión NCDS09**

**Nueva dosificación:
Dosis y Administración**

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se puede iniciar la terapia con levetiracetam con administración intravenosa u oral. La conversión desde o hasta administración intravenosa puede realizarse de forma directa, sin ajuste de la dosis. La dosis diaria total y frecuencia de administración deberán mantenerse.

Tabletas recubiertas

Las tabletas recubiertas deben tomarse de forma oral, tragarse con una cantidad suficiente de líquido y pueden tomarse con o sin alimentos. Después de la administración oral, se puede experimentar el sabor amargo de levetiracetam. La dosis diaria se administra en dos dosis divididas equitativamente.

Solución oral

La solución oral puede diluirse en un vaso con agua o un biberón de bebé y puede tomarse con o sin alimentos. Después de la administración oral, se puede experimentar el sabor amargo de levetiracetam. La dosis diaria se administra en dos dosis divididas equitativamente.

Concentrado para solución para infusión

El concentrado de Levetiracetam es únicamente para uso intravenoso y la dosis recomendada debe diluirse en al menos 100 ml de un diluyente compatible y administrarse intravenosamente como infusión intravenosa de 15 minutos

No hay experiencia con la administración de levetiracetam intravenoso por un periodo mayor a 4 días.

El concentrado de levetiracetam es una alternativa para pacientes (adultos y niños desde 4 años de edad) cuando la administración oral no es factible temporalmente.

Vía de Administración

KEPPRA Tabletas 500 mg

KEPPRA Tabletas 1000 mg

KEPPRA Solución Oral de 100 mg/mL

Para uso oral.

KEPPRA Concentrado para solución para perfusión 100 mg/mL

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para uso intravenoso.

Adultos

- **Monoterapia**

Adultos y adolescentes desde 16 años de edad

La dosis inicial recomendada es de 250 mg dos veces al día, la cual deberá aumentarse a una dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día después de dos semanas. La dosis puede aumentarse en 250 mg dos veces al día cada dos semanas dependiendo de la respuesta clínica. La dosis máxima es de 1500 mg dos veces al día.

- **Terapia complementaria**

Adultos (≥ 18 años) y adolescentes (12 a 17 años) que pesen 50 kg o más

La dosis terapéutica inicial es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis puede iniciarse desde el primer día del tratamiento.

Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse hasta 1500 mg dos veces al día. Se pueden hacer cambios en la dosis en aumentos o disminuciones diarias de 500 mg cada dos a cuatro semanas.

Niños

El médico debe prescribir la forma farmacéutica, presentación y concentración más apropiadas de acuerdo con la edad, peso y dosis.

La formulación en tabletas no está adaptada para su uso en niños menores de 6 años de edad. La solución oral de Levetiracetam es la formulación preferida para uso en esta población. Además, las concentraciones disponibles de las tabletas no son apropiadas para el tratamiento inicial en niños que pesan menos de 25 kg, para pacientes que no pueden tragar las tabletas, o para la

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración de dosis menores a 250 mg. En todos los casos anteriores deberá utilizarse la solución oral de levetiracetam.

La seguridad y eficacia del concentrado de levetiracetam para solución para infusión en lactantes y niños menores de 4 años de edad no han sido establecidas.

Monoterapia

La seguridad y eficacia de levetiracetam en niños y adolescentes menores de 16 años de edad como tratamiento de monoterapia no han sido establecidas. No hay datos disponibles.

Terapia complementaria

Terapia complementaria para niños (4 a 11 años) y adolescentes (12 a 17 años) que pesan menos de 50 kg

La solución oral de levetiracetam es la formulación preferida para uso en niños menores de 6 años.

Para niños de 6 años y mayores, levetiracetam solución oral debe usarse para dosis menores a 250 mg, cuando la dosis recomendada no sea múltiplo de 250 mg y no sea logable mediante la toma de tabletas de diferente concentración y para pacientes que no son capaces de deglutir tabletas.

La dosis terapéutica inicial es de 10 mg/kg dos veces al día.

Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse hasta 30 mg/kg dos veces al día. Los cambios en la dosis no deben exceder de aumentos o disminuciones de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas. Se deberá usar la dosis efectiva más baja.

La dosis en niños de 50 kg o más es la misma que en adultos.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Recomendaciones de dosis para niños y adolescentes:

Peso	Dosis inicial 10 mg/kg dos veces al día	Dosis máxima 30 mg/kg dos veces al día
15 kg ⁽¹⁾	150 mg (1.5 ml) dos veces al día	450 mg (4.5 ml) dos veces al día
20 kg ⁽¹⁾	200 mg (2 ml) dos veces al día	600 mg (6 ml) dos veces al día
25 kg	250 mg dos veces al día	750 mg dos veces al día
Desde 50 kg ⁽²⁾	500 mg dos veces al día	1500 mg dos veces al día

⁽¹⁾ Niños de 25 kg o menos deberán iniciar preferiblemente el tratamiento con solución oral de levetiracetam de 100 mg/ml

⁽²⁾ La dosis en niños y adolescentes de 50 kg o más es la misma que en adultos

Ancianos

Se recomienda un ajuste de dosis en pacientes ancianos con función renal comprometida.

Insuficiencia renal

La dosis diaria deberá individualizarse de acuerdo con la función renal.

Para pacientes adultos, refiérase a la siguiente tabla y ajuste la dosis según se indica. Para utilizar esta tabla de dosis, se necesita un estimado de la depuración de creatinina en ml/min del paciente. La CLcr en ml/min puede estimarse a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dl), para adultos y adolescentes que pesan 50 kg o más, utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{CLcr (ml/min)} = \frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ para mujeres})$$



Después se ajusta la CLcr por el área de superficie corporal (BSA por sus siglas en inglés) como sigue:

$$\text{CLcr (ml/min)} \\ \text{CLcr (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{CLcr (ml/min)}}{\text{BSA del sujeto (m}^2\text{)}} \times 1.73$$

Ajuste de dosis para pacientes adultos y adolescentes que pesan más de 50 kg con función renal alterada

Grupo	Depuración de creatinina (ml/min/1.73m ²)	Dosis y frecuencia
Normal	> 80	500 a 1500 mg dos veces al día
Leve	50-79	500 a 1000 mg dos veces al día
Moderada	30-49	250 a 750 mg dos veces al día
Grave	< 30	250 a 500 mg dos veces al día
Pacientes con nefropatía terminal sometidos a diálisis ⁽¹⁾ .	-	500 a 1000 mg una vez al día ⁽²⁾

⁽¹⁾ Se recomienda una dosis de carga de 750 mg en el primer día del tratamiento con levetiracetam.

⁽²⁾ Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 250 a 500 mg.

Para los niños con alteración renal, la dosis de levetiracetam debe ajustarse con base en la función renal ya que la depuración de levetiracetam está relacionada con la función renal.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Esta recomendación se basa en un estudio en adultos con alteración renal.

La CLcr en ml/min/1.73 m² puede estimarse a partir de la determinación de creatinina sérica (mg/dl) utilizando la siguiente fórmula para adolescentes jóvenes y niños (fórmula Schwartz):

$$\text{CLcr (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Talla (cm)} \times \text{ks}}{\text{Creatinina Sérica (mg/dl)}}$$

ks= 0.55 en Niños menores de 13 años y en adolescentes mujeres; ks= 0.7 en adolescentes hombres.

Ajuste de dosis para pacientes niños y adolescentes que pesan menos de 50 kg con función renal alterada.

		Dosis y frecuencia ⁽¹⁾
Grupo	Depuración de creatinina (ml/min/1.73m ²)	Niños y adolescentes que pesan menos de 50 kg
Normal	> 80	10 a 30 mg/kg (0.10 a 0.30 ml/kg) dos veces al día
Leve	50-79	10 a 20 mg/kg (0.10 a 0.20 ml/kg) dos veces al día
Moderada	30-49	5 a 15 mg/kg (0.05 a 0.15 ml/kg) dos veces al día
Grave	< 30	5 a 10 mg/kg (0.05 a 0.10 ml/kg) dos veces al día
Pacientes con nefropatía terminal sometidos a diálisis	-	10 a 20 mg/kg (0.10 a 0.20 ml/kg) una vez al día ⁽³⁾ (5)

⁽¹⁾ Se deberá utilizar solución oral de levetiracetam para dosis menores a 250 mg, para dosis que no sean múltiplo de 250 mg cuando la dosis recomendada no sea loguable mediante la toma de tabletas de diferente concentración y para pacientes que no pueden deglutir tabletas.

⁽²⁾ Se recomienda una dosis de carga de 10.5 mg/kg (0.105 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

⁽³⁾ Se recomienda una dosis de carga de 15 mg/kg (0.15 ml/kg) en el primer día de tratamiento con levetiracetam.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(4) Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 3.5 a 7 mg/kg (0.035 a 0.07 ml/kg).

(5) Después de la diálisis, se recomienda una dosis suplementaria de 5 a 10 mg/kg (0.05 a 0.10 ml/kg).

Insuficiencia hepática

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve a moderado. En pacientes con deterioro hepático grave, la depuración de creatinina puede subestimar la insuficiencia renal. Por lo tanto se recomienda una reducción del 50% en la dosis diaria de mantenimiento cuando la depuración de creatinina es de $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$.

Nuevas reacciones adversas:

Datos de Ensayos Clínicos y Datos Post-Comercialización

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de eventos adversos presentado a continuación está basado en el análisis de estudios clínicos comparativos con placebo acumulados con todas las indicaciones estudiadas, con un total de 3,416 pacientes tratados con levetiracetam. Estos datos son complementados con el uso de levetiracetam en estudios de extensión sin anonimato correspondientes, así como con la experiencia post-comercialización. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron nasofaringitis, somnolencia, cefalea, fatiga y mareo. El perfil de seguridad de levetiracetam es generalmente similar entre los grupos de edad (pacientes adultos y pediátricos) y entre las indicaciones para epilepsia aprobadas.

Las reacciones adversas al medicamento (ADRs por sus siglas en inglés) están enlistadas bajo el sistema de clasificación de órganos MedDRA y frecuencia.

Las frecuencias están definidas como:

Muy común $\geq 1/10$

Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Rara $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$

Muy rara $< 1/10000$

Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones

Muy común: nasofaringitis

Rara: infección

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco común: trombocitopenia, leucopenia

Rara: pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis

Trastornos del sistema inmune

Rara: reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés), hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxia).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Común: anorexia

Poco común: peso disminuido, aumento de peso

Rara: hiponatremia

Trastornos psiquiátricos

Común: depresión, hostilidad/agresión, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad

Poco común: intento de suicidio, ideación suicida, trastorno psicótico, comportamiento anormal, alucinación, reacción de ira, estado confusional, ataque de pánico, labilidad afectiva / cambios del estado de ánimo, agitación

Rara: suicidio consumado, trastorno de la personalidad, pensamiento anormal

Trastornos del sistema nervioso

Muy común: somnolencia, cefalea

Común: convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor

Poco común: amnesia, alteración de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, alteración de la atención

Rara: coreoatetosis, discinesia, hiperquinesia, alteración al andar

Trastornos oculares

Poco común: diplopía, visión borrosa

Trastornos del oído y del laberinto

Común: vértigo

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Común: tos

Trastornos gastrointestinales

Común: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómito, náusea

Rara: pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Poco común: Prueba anormal de función hepática

Rara: Insuficiencia hepática, hepatitis

Trastornos renales y urinarios

Rara: lesión renal aguda

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Común: erupción

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poco común: alopecia, eczema, prurito,

Rara: necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco común: debilidad muscular, mialgia

Rara: rabdomiólisis y aumento en sangre de Creatinfosfoquinasa*

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Común: astenia/fatiga

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Poco común: lesión

*** La prevalencia es significativamente mayor en pacientes japoneses en comparación con los pacientes no japoneses.**

Se han observado raramente casos de encefalopatía después de la administración de levetiracetam. Estos efectos indeseables en general ocurrieron al comienzo del tratamiento (pocos días a algunos meses) y fueron reversibles después de la suspensión del tratamiento.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

El riesgo de anorexia es mayor cuando levetiracetam es co-administrado con topiramato. En varios casos de alopecia, se observó la recuperación cuando se discontinuó levetiracetam.

Se identificó supresión de médula ósea en algunos de los casos de pancitopenia.

Población Pediátrica

En pacientes con edad de 1 mes a menos de 4 años de edad, un total de 190 pacientes habían sido tratados con levetiracetam en estudios comparativos con placebo y sin anonimato. Sesenta de estos pacientes se trataron con levetiracetam en estudios comparativos con placebo. En pacientes con edad de 4-16 años, un total de 645 pacientes habían sido tratados con levetiracetam en estudios comparativos con placebo y de extensión sin anonimato. 233 de estos pacientes se trataron con levetiracetam en estudios comparativos con placebo. En ambos rangos de edad pediátrica, estos datos son complementados con la experiencia post-comercialización del uso de levetiracetam.

Además, 101 lactantes menores de 12 meses han sido expuestos en un estudio de seguridad post autorización. No se identificaron nuevas preocupaciones acerca de la seguridad por levetiracetam para lactantes menores de 12 meses de edad con epilepsia.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El perfil de eventos adversos de levetiracetam es generalmente similar entre los grupos de edad y entre las indicaciones para epilepsia aprobadas. Los resultados de seguridad en pacientes pediátricos en estudios clínicos comparativos con placebo fueron consistentes con el perfil de seguridad de levetiracetam en adultos excepto por las reacciones adversas de comportamiento y psiquiátricas, las cuales fueron más comunes en niños que en adultos. En niños y adolescentes con edad de 4 a 16 años, se reportaron vómito (muy común, 11.2%), agitación (común, 3.4%), cambios de estado de ánimo (común, 2.1%), labilidad afectiva (común, 1.7%), agresión (común, 8.2%), comportamiento anormal (común, 5.6%), y letargo (común, 3.9%) más frecuentemente que en otros rangos de edad o en el perfil de seguridad global. En recién nacidos y niños con edad de 1 mes a menos de 4 años, se reportaron irritabilidad (muy común, 11.7%) y coordinación anormal (común, 3.3%) más frecuentemente que en otros grupos de edad o en el perfil de seguridad global.

Un estudio de doble anonimato, comparativo con placebo de seguridad pediátrica con un diseño de no inferioridad ha evaluado los efectos cognitivos y neuropsicológicos de levetiracetam en niños de 4 a 16 años de edad con convulsiones de inicio parciales. Se concluyó que levetiracetam no fue diferente (no inferior) del placebo en relación al cambio desde el inicio en la puntuación de Leiter-R Atención y Memoria, Compuesto de Evaluación de Memoria en la población por protocolo. Los resultados relacionados con el funcionamiento conductual y emocional indicaron un empeoramiento en los pacientes tratados con levetiracetam sobre el comportamiento agresivo, medido en una forma estandarizada y sistemática utilizando un instrumento validado (CBCL - Lista de Verificación de Comportamiento Infantil de Achenbach). Sin embargo, los sujetos que tomaron levetiracetam en el estudio sin anonimato de seguimiento a largo plazo, no experimentaron un empeoramiento, en promedio, en su funcionamiento conductual y emocional; en particular las medidas de la conducta agresiva no fueron peores que las iniciales.

3.1.9.14 ZYPREXA® 5 mg TABLETAS RECUBIERTAS ZYPREXA® 10 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 210773 / 210771
Radicado : 20181257034 / 20181257038
Fecha : 13/12/2018
Interesado : Eli Lilly Interamerica INC

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 5mg de Olanzapina

Cada tableta recubierta contiene 10mg de Olanzapina

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Indicaciones:

En el tratamiento del primer episodio de esquizofrenia, cuando han fracasado tratamientos de primera línea.

li. En el tratamiento del episodio maníaco de moderado a grave.

lii. En la prevención de las recaídas en pacientes que presentan trastorno bipolar que hayan respondido al tratamiento con olanzapina durante el episodio maníaco.

Contraindicaciones:

Durante el tratamiento antipsicótico, la mejoría clínica del paciente se puede producir a los pocos días o tardar algunas semanas. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes durante este periodo.

Psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia

La olanzapina no está recomendada para su uso en pacientes con psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia debido a un aumento de la mortalidad y del riesgo de accidente cerebrovascular. En ensayos clínicos controlados con placebo (de 6 a 12 semanas de duración) en pacientes de edad avanzada (edad media 78 años) con psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia, se incrementó en dos veces la incidencia de muerte en los pacientes tratados con olanzapina comparados con los pacientes tratados con placebo (3,5% vs 1,5% respectivamente).

La mayor incidencia de muerte no se relacionó con la dosis de olanzapina (dosis media diaria de 4,4 mg) o con la duración del tratamiento. Los factores de riesgo que pueden predisponer a esta población de pacientes a un aumento de la mortalidad incluyen, edad >65 años, disfagia, sedación, malnutrición y deshidratación, enfermedades pulmonares (p.ej. Neumonía con o sin aspiración) o uso concomitante de benzodiazepinas. Sin embargo la incidencia de muerte fue mayor en los pacientes

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratados con olanzapina que en los pacientes tratados con placebo independientemente de estos factores de riesgo.

En los mismos ensayos clínicos, se notificaron acontecimientos adversos cerebrovasculares (p.ej. Ictus, isquemia cerebral transitoria), algunos de ellos de desenlace mortal. En los pacientes tratados con olanzapina se incrementó en tres veces el número de acontecimientos adversos cerebrovasculares comparado con los pacientes tratados con placebo (1,3% vs 0,4% respectivamente). Todos los pacientes tratados con olanzapina y placebo que experimentaron un accidente cerebrovascular, como acontecimiento adverso, tenían factores de riesgo pre-existentes. Se identificaron, la edad (mayor de 75 años) y la demencia de tipo vascular/mixta como factores de riesgo para la aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares en asociación con el tratamiento con olanzapina. La eficacia de olanzapina no fue establecida en estos ensayos.

Enfermedad de parkinson

No se recomienda el uso de olanzapina para el tratamiento de la psicosis inducida por agonistas dopaminérgicos usados en pacientes con enfermedad de parkinson. En los ensayos clínicos, se han notificado de forma muy frecuente casos de empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, y con mayor frecuencia que con placebo, y se observó que olanzapina no fue más efectiva que placebo en el tratamiento de los síntomas psicóticos. En estos ensayos clínicos, se requirió la previa estabilización de los pacientes con la menor dosis efectiva de antiparkinsoniano (agonista dopaminérgico) y continuar con la misma dosis y con el mismo medicamento antiparkinsoniano a lo largo del estudio. Se comenzó con una dosis de olanzapina de 2,5 mg/día y se valoró el aumento hasta un máximo de 15 mg/día a juicio del investigador.

Síndrome neuroléptico maligno (snm)

El snm es un trastorno que puede suponer riesgo vital, que se asocia con medicamentos antipsicóticos. En raras ocasiones se han notificado casos de snm asociados al tratamiento con olanzapina. Las manifestaciones clínicas del snm comprenden hipertermia, rigidez muscular, alteraciones de conciencia y signos de inestabilidad del sistema nervioso autónomo (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y trastornos del ritmo cardíaco). Entre los signos adicionales se observa un incremento en la creatinfosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



snm o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de snm, se deben suspender todos los medicamentos antipsicóticos, incluida la olanzapina.

Hiperglucemia y diabetes

De manera poco frecuente se han notificado casos de hiperglucemia y/o aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, con algún desenlace mortal. En algunos casos se ha notificado un aumento previo de peso, lo que puede ser un factor de predisposición. Es aconsejable realizar un seguimiento clínico apropiado de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizadas, por ejemplo medición de la glucemia basal, a las 12 semanas de comenzar el tratamiento con olanzapina y después anualmente. Los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido zyprexa®, deben ser controlados por si presentan algún signo o síntoma de hiperglucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad). Y los pacientes con diabetes mellitus o que presenten factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus deben ser vigilados regularmente por si empeora el control de la glucemia. Se debe controlar el peso de forma regular, por ejemplo, basal, a las 4, 8 y 12 semanas después de haber comenzado el tratamiento con olanzapina y después trimestralmente.

Alteraciones lipídicas

Se han observado alteraciones lipídicas no deseadas en pacientes tratados con olanzapina en ensayos clínicos controlados con placebo. Estas alteraciones lipídicas deberían ser controladas de forma adecuada desde un punto de vista clínico, especialmente en pacientes con dislipidemias y en aquellos que presentan factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones lipídicas. A los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido zyprexa®, se les debe hacer un control regular de los niveles de lípidos, de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizadas, por ejemplo, basal, a las 12 semanas de haber comenzado el tratamiento con olanzapina y después cada 5 años.

Actividad anticolinérgica

Aunque la olanzapina ha mostrado una actividad anticolinérgica in vitro, la experiencia durante los ensayos clínicos ha mostrado una baja incidencia de efectos relacionados. Sin embargo, ya que la experiencia clínica con olanzapina en pacientes con enfermedades concomitantes es limitada, se recomienda precaución cuando se

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



prescriba olanzapina a pacientes que presentan hipertrofia prostática o íleo paralítico y enfermedades relacionadas.

Función hepática

Con frecuencia se ha observado una elevación asintomática y transitoria de las aminotransferasas hepáticas, alt, ast, especialmente al inicio del tratamiento. Se deben tomar precauciones y establecer un seguimiento en pacientes con alt y/o ast elevada; en pacientes con signos y síntomas de insuficiencia hepática; en pacientes con condiciones previas asociadas con una reserva funcional hepática limitada y en pacientes que están siendo tratados con medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Cuando se diagnostique hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto) se debe interrumpir el tratamiento con olanzapina.

Neutropenia

Se deben tomar precauciones en pacientes que presentan recuentos bajos de leucocitos y/o neutrófilos por cualquier motivo; en pacientes en tratamiento con medicamentos de los que se conoce que provocan neutropenia; en pacientes con un historial de depresión / toxicidad medular inducida por fármacos; en pacientes con depresión medular causadas por enfermedades concomitantes, radioterapia o quimioterapia y en pacientes con trastornos asociados a hipereosinofilia o con enfermedad mieloproliferativa. Se han notificado con frecuencia casos de neutropenia tras el uso concomitante de olanzapina y valproato.

Discontinuación del tratamiento

Se han notificado en raras ocasiones ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$), síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas o vómitos al interrumpir el tratamiento con olanzapina de forma repentina.

Intervalo qt

En ensayos clínicos las prolongaciones clínicamente significativas del intervalo qtc (corrección de fridericia del intervalo qt [qtcf] ≥ 500 milisegundos [msec] en cualquier momento posterior a la línea de base en pacientes con una situación basal de qtcf < 500 msec) fueron poco frecuentes (de $0,1\%$ a 1%) en pacientes tratados con olanzapina, sin que existan diferencias significativas en comparación con placebo en lo referente a eventos cardíacos asociados. Sin embargo, se deben tomar

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



precauciones cuando se prescriba olanzapina junto con medicamentos que prolonguen el intervalo qtc, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con síndrome qt congénito prolongado, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertrofia cardiaca, hipopotasemia o hipomagnesemia.

Tromboembolismo

Se ha notificado una asociación temporal del tratamiento con olanzapina con tromboembolismo venoso de manera poco frecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$). No se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con olanzapina y la aparición de tromboembolismo venoso. Sin embargo, ya que los pacientes con esquizofrenia a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de tromboembolismo venoso se deben identificar todos los posibles factores de riesgo asociados a tromboembolismo venoso, por ejemplo, la inmovilización del paciente, y tomar medidas preventivas.

Efectos generales sobre el SNC

Teniendo en cuenta los efectos primarios de la olanzapina sobre el sistema nervioso central, se recomienda prudencia cuando se combine con otros medicamentos de acción central o con alcohol. Debido a que muestra antagonismo dopaminérgico in vitro, la olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos.

Convulsiones

La olanzapina debe ser administrada con precaución a los enfermos con antecedentes de convulsiones o que están sujetos a factores que puedan bajar el umbral convulsivo. De manera poco frecuente, se han notificado convulsiones en este tipo de pacientes cuando se les trata con olanzapina. En la mayoría de estos casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones.

Discinesia tardía

En estudios comparativos de un año de duración o menos, la olanzapina se asoció de forma estadísticamente significativa con una menor incidencia de discinesia relacionada con el tratamiento. Sin embargo, el riesgo de discinesia tardía aumenta con la exposición a largo plazo y, por tanto, si apareciesen signos o síntomas de discinesia tardía en un enfermo tratado con olanzapina, se debe considerar la reducción de la dosis o la suspensión de la medicación. Estos síntomas pueden

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



empeorar temporalmente o incluso aparecer después de la terminación del tratamiento.

Hipotensión postural

Durante los ensayos clínicos de olanzapina en pacientes de edad avanzada se observó hipotensión postural de forma poco frecuente. Se recomienda medir la presión sanguínea de forma periódica en pacientes mayores de 65 años.

Muerte súbita de origen cardíaco

En informes post comercialización con olanzapina, se ha notificado el acontecimiento de muerte súbita de origen cardíaco en pacientes que tomaban olanzapina. En un estudio de cohortes observacional retrospectivo el riesgo de una supuesta muerte súbita de origen cardíaco en pacientes tratados con olanzapina fue aproximadamente el doble que en pacientes que no tomaban antipsicóticos. En el estudio, el riesgo del uso de olanzapina fue comparable al riesgo del uso de antipsicóticos atípicos incluidos en un análisis agrupado.

Población pediátrica

El uso de olanzapina no está indicado para el tratamiento de niños y adolescentes. Ensayos clínicos realizados en niños de edades comprendidas entre los 13 y 17 años han mostrado varias reacciones adversas, incluyendo aumento de peso, cambios en los parámetros metabólicos y elevaciones en los niveles de prolactina

Lactosa

Los comprimidos de zyprexa® contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (dress, por sus siglas en inglés)

Se ha notificado síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos con la exposición a olanzapina. Dress puede presentarse con una reacción cutánea (erupción cutánea o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre y/o linfadenopatía con complicaciones sistémicas como hepatitis, nefritis, neumonitis,

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



miocarditis y/o pericarditis. Este síndrome es a veces fatal. Discontinuar la olanzapina si se sospecha del mismo.

Se debe informar a los pacientes que deben buscar atención médica de inmediato al inicio de cualquier signo o síntoma que pueda estar asociado con el dress.

Disfunción sexual

Aunque no son muchos los casos reportados de impotencia sexual, de llegar a presentar algún síntoma, infórmelo a su médico tratante.

Su venta debe ser bajo fórmula médica y que debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay ningún estudio adecuado y bien controlado en mujeres embarazadas. Se debe recomendar a las mujeres que notifiquen a su médico si se encuentran embarazadas o piensan quedarse embarazadas durante el tratamiento con olanzapina. De cualquier manera, como la experiencia humana es limitada, la olanzapina se debe usar en el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (como olanzapina) durante el tercer trimestre de embarazo están en peligro de sufrir reacciones adversas extrapiramidales y/o síndromes de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras la exposición. Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertensión, hipotensión, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos.

Lactancia

En un estudio en mujeres sanas, durante la lactancia, olanzapina se excretó en la leche materna. La exposición media del lactante en el estado estacionario (mg/kg) se estimó en un 1,8% de la dosis materna de olanzapina (mg/kg). Se debe desaconsejar la lactancia materna a las madres tratadas con olanzapina.

Fertilidad

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

No se conocen los efectos sobre la fertilidad

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Puesto que olanzapina puede causar somnolencia y mareos, los pacientes deben ser prevenidos sobre el uso de maquinaria y vehículos motorizados.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión CDS27ENE16 PTC v2.0 (07Dic2018)
- Información para prescribir versión CDS27ENE16 PTC v2.0 (07Dic2018)

Nueva dosificación:

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos

Esquizofrenia: La dosis inicial recomendada de olanzapina es de 10 mg/día.

Episodio maníaco: La dosis inicial es de 15 mg como dosis única diaria en monoterapia o de 10 mg/día en el tratamiento de combinación.

Prevención de la recaída en el trastorno bipolar: La dosis de inicio recomendada es de 10 mg/día.

En pacientes que hayan estado tomando olanzapina para el tratamiento del episodio maníaco, debe mantenerse la misma dosis para prevenir las recaídas. Si se presenta un nuevo episodio maníaco, mixto o depresivo, se debe continuar con el tratamiento

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con olanzapina (con la dosis óptima según sea necesario), junto con una terapia complementaria para tratar los síntomas del estado de ánimo, según criterio clínico.

Durante el tratamiento de la esquizofrenia, del episodio maníaco y de la prevención de recaídas en el trastorno bipolar, la dosis diaria puede ajustarse posteriormente, dentro del rango de 5 a 20 mg al día en función del estado clínico del paciente. Sólo sería aconsejable la administración de una dosis mayor que la dosis de inicio recomendada tras llevar a cabo una evaluación clínica adecuada del paciente y administrando la dosis a intervalos que no deben ser menores de 24 horas.

Olanzapina puede administrarse con o sin comidas ya que los alimentos no modifican su absorción.

Para interrumpir el tratamiento con olanzapina, se debe considerar una disminución gradual de la dosis.

Vía de Administración: ORAL.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

Aunque de forma general no se recomienda la administración de una dosis inicial inferior (5 mg/día), esta reducción de la dosis debe considerarse en el tratamiento de pacientes de 65 años o mayores cuando los factores clínicos lo requieran.

Insuficiencia renal y/o hepática

En estos pacientes debe considerarse la utilización de dosis iniciales inferiores (5 mg). En casos de insuficiencia hepática moderada (cirrosis, insuficiencia clase A o B de la escala Child-Pugh), la dosis inicial debe ser de 5 mg y sólo incrementarse con precaución.

Fumadores

Por lo general, en los no fumadores no es necesario modificar la dosis inicial ni el nivel de dosificación en comparación con los fumadores. El tabaquismo puede inducir el metabolismo de olanzapina. Se recomienda hacer seguimiento clínico y si fuera necesario se puede considerar un aumento de la dosis de olanzapina.

Cuando esté presente más de un factor que pueda desencadenar un enlentecimiento del metabolismo (género femenino, edad geriátrica, ausencia de hábito tabáquico), se debe considerar la disminución de la dosis de inicio. El escalado de la dosis, si está indicado, debe hacerse con prudencia en estos pacientes.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población pediátrica

La olanzapina no está recomendada para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. Se ha notificado un mayor aumento de peso, de alteraciones en los niveles de lípidos y de prolactina en ensayos clínicos a corto plazo en adolescentes que en los ensayos realizados en adultos.

Nuevas indicaciones:

La olanzapina está indicada en el tratamiento del primer episodio de esquizofrenia, cuando han fracasado tratamientos de primera línea.

La olanzapina está indicada en el tratamiento del episodio maníaco de moderado a grave.

La olanzapina está indicada en la prevención de las recaídas en pacientes que presentan trastorno bipolar que hayan respondido al tratamiento con olanzapina durante el episodio maníaco

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula Cualitativa-quantitativa.

Pacientes con riesgo conocido de glaucoma de ángulo estrecho.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Durante el tratamiento antipsicótico, la mejoría clínica del paciente se puede producir a los pocos días o tardar algunas semanas. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes durante este periodo.

Psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia

La olanzapina no está recomendada para su uso en pacientes con psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia debido a un aumento de la mortalidad y del riesgo de accidente cerebrovascular. En ensayos clínicos controlados con placebo (de 6 a 12 semanas de duración) en pacientes de edad avanzada (edad media 78 años) con psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia, se incrementó en dos veces la incidencia de muerte en los pacientes tratados con olanzapina comparados con los pacientes tratados con placebo (3,5% vs 1,5% respectivamente).

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La mayor incidencia de muerte no se relacionó con la dosis de olanzapina (dosis media diaria de

4,4 mg) o con la duración del tratamiento. Los factores de riesgo que pueden predisponer a esta población de pacientes a un aumento de la mortalidad incluyen, edad >65 años, disfagia, sedación, malnutrición y deshidratación, enfermedades pulmonares (p.ej. neumonía con o sin aspiración) o uso concomitante de benzodiazepinas. Sin embargo, la incidencia de muerte fue mayor en los pacientes tratados con olanzapina que en los pacientes tratados con placebo independientemente de estos factores de riesgo.

En los mismos ensayos clínicos, se notificaron acontecimientos adversos cerebrovasculares (p.ej. ictus, isquemia cerebral transitoria), algunos de ellos de desenlace mortal. En los pacientes tratados con olanzapina se incrementó en tres veces el número de acontecimientos adversos cerebrovasculares comparado con los pacientes tratados con placebo (1,3% vs 0,4% respectivamente). Todos los pacientes tratados con olanzapina y placebo que experimentaron un accidente cerebrovascular, como acontecimiento adverso, tenían factores de riesgo pre-existentes. Se identificaron, la edad (mayor de 75 años) y la demencia de tipo vascular/mixta como factores de riesgo para la aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares en asociación con el tratamiento con olanzapina. La eficacia de olanzapina no fue establecida en estos ensayos.

Enfermedad de Parkinson

No se recomienda el uso de olanzapina para el tratamiento de la psicosis inducida por agonistas dopaminérgicos usados en pacientes con enfermedad de Parkinson. En los ensayos clínicos, se han notificado de forma muy frecuente casos de empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, y con mayor frecuencia que con placebo (ver también sección Reacciones Adversas), y se observó que olanzapina no fue más efectiva que placebo en el tratamiento de los síntomas psicóticos. En estos ensayos clínicos, se requirió la previa estabilización de los pacientes con la menor dosis efectiva de antiparkinsoniano (agonista dopaminérgico) y continuar con la misma dosis y con el mismo medicamento antiparkinsoniano a lo largo del estudio. Se comenzó con una dosis de olanzapina de 2,5 mg/día y se valoró el aumento hasta un máximo de 15 mg/día a juicio del investigador.

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

El SNM es un trastorno que puede suponer riesgo vital, que se asocia con medicamentos antipsicóticos. En raras ocasiones se han notificado casos de SNM asociados al tratamiento con olanzapina. Las manifestaciones clínicas del SNM comprenden hipertermia, rigidez muscular, alteraciones de conciencia y signos de

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inestabilidad del sistema nervioso autónomo (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y trastornos del ritmo cardíaco). Entre los signos adicionales se observa un incremento en la creatinfosfoquinasa, mioglobulinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, se deben suspender todos los medicamentos antipsicóticos, incluida la olanzapina.

Hiperglucemia y diabetes

De manera poco frecuente se han notificado casos de hiperglucemia y/o aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, con algún desenlace mortal. En algunos casos se ha notificado un aumento previo de peso, lo que puede ser un factor de predisposición. Es aconsejable realizar un seguimiento clínico apropiado de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizadas, por ejemplo medición de la glucemia basal, a las 12 semanas de comenzar el tratamiento con olanzapina y después anualmente. Los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido ZYPREXA®, deben ser controlados por si presentan algún signo o síntoma de hiperglucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad). Y los pacientes con diabetes mellitus o que presenten factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus deben ser vigilados regularmente por si empeora el control de la glucemia. Se debe controlar el peso de forma regular, por ejemplo, basal, a las 4, 8 y 12 semanas después de haber comenzado el tratamiento con olanzapina y después trimestralmente.

Alteraciones lipídicas

Se han observado alteraciones lipídicas no deseadas en pacientes tratados con olanzapina en ensayos clínicos controlados con placebo (ver sección Reacciones Adversas). Estas alteraciones lipídicas deberían ser controladas de forma adecuada desde un punto de vista clínico, especialmente en pacientes con dislipidemias y en aquellos que presentan factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones lipídicas. A los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido ZYPREXA®, se les debe hacer un control regular de los niveles de lípidos, de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizadas, por ejemplo, basal, a las 12 semanas de haber comenzado el tratamiento con olanzapina y después cada 5 años.

Actividad anticolinérgica

Aunque la olanzapina ha mostrado una actividad anticolinérgica in vitro, la experiencia durante los ensayos clínicos ha mostrado una baja incidencia de efectos relacionados. Sin embargo, ya que la experiencia clínica con olanzapina en pacientes con

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



enfermedades concomitantes es limitada, se recomienda precaución cuando se prescriba olanzapina a pacientes que presentan hipertrofia prostática o íleo paralítico y enfermedades relacionadas.

Función hepática

Con frecuencia se ha observado una elevación asintomática y transitoria de las aminotransferasas hepáticas, ALT, AST, especialmente al inicio del tratamiento. Se deben tomar precauciones y establecer un seguimiento en pacientes con ALT y/o AST elevada; en pacientes con signos y síntomas de insuficiencia hepática; en pacientes con condiciones previas asociadas con una reserva funcional hepática limitada y en pacientes que están siendo tratados con medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Cuando se diagnostique hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto) se debe interrumpir el tratamiento con olanzapina.

Neutropenia

Se deben tomar precauciones en pacientes que presentan recuentos bajos de leucocitos y/o neutrófilos por cualquier motivo; en pacientes en tratamiento con medicamentos de los que se conoce que provocan neutropenia; en pacientes con un historial de depresión / toxicidad medular inducida por fármacos; en pacientes con depresión medular causadas por enfermedades concomitantes, radioterapia o quimioterapia y en pacientes con trastornos asociados a hipereosinofilia o con enfermedad mieloproliferativa. Se han notificado con frecuencia casos de neutropenia tras el uso concomitante de olanzapina y valproato.

Discontinuación del tratamiento

Se han notificado en raras ocasiones ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$), síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas o vómitos al interrumpir el tratamiento con olanzapina de forma repentina.

Intervalo QT

En ensayos clínicos las prolongaciones clínicamente significativas del intervalo QTc (corrección de Fridericia del intervalo QT [QTcF] ≥ 500 milisegundos [msec] en cualquier momento posterior a la línea de base en pacientes con una situación basal de QTcF < 500 msec) fueron poco frecuentes (de 0,1% a 1%) en pacientes tratados con olanzapina, sin que existan diferencias significativas en comparación con placebo en lo referente a eventos cardíacos asociados. Sin embargo, se deben tomar precauciones cuando se prescriba olanzapina junto con medicamentos que prolonguen el intervalo QTc, especialmente en pacientes de edad avanzada, en

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes con síndrome QT congénito prolongado, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia.

Tromboembolismo

Se ha notificado una asociación temporal del tratamiento con olanzapina con tromboembolismo venoso de manera poco frecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$). No se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con olanzapina y la aparición de tromboembolismo venoso. Sin embargo, ya que los pacientes con esquizofrenia a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de tromboembolismo venoso se deben identificar todos los posibles factores de riesgo asociados a tromboembolismo venoso, por ejemplo, la inmovilización del paciente, y tomar medidas preventivas.

Efectos generales sobre el SNC

Teniendo en cuenta los efectos primarios de la olanzapina sobre el sistema nervioso central, se recomienda prudencia cuando se combine con otros medicamentos de acción central o con alcohol. Debido a que muestra antagonismo dopaminérgico in vitro, la olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos.

Convulsiones

La olanzapina debe ser administrada con precaución a los enfermos con antecedentes de convulsiones o que están sujetos a factores que puedan bajar el umbral convulsivo. De manera poco frecuente, se han notificado convulsiones en este tipo de pacientes cuando se les trata con olanzapina. En la mayoría de estos casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones.

Discinesia tardía

En estudios comparativos de un año de duración o menos, la olanzapina se asoció de forma estadísticamente significativa con una menor incidencia de discinesia relacionada con el tratamiento. Sin embargo, el riesgo de discinesia tardía aumenta con la exposición a largo plazo y, por tanto, si apareciesen signos o síntomas de discinesia tardía en un enfermo tratado con olanzapina, se debe considerar la reducción de la dosis o la suspensión de la medicación. Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso aparecer después de la terminación del tratamiento.

Hipotensión postural

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante los ensayos clínicos de olanzapina en pacientes de edad avanzada se observó hipotensión postural de forma poco frecuente. Se recomienda medir la presión sanguínea de forma periódica en pacientes mayores de 65 años.

Muerte súbita de origen cardíaco

En informes post comercialización con olanzapina, se ha notificado el acontecimiento de muerte súbita de origen cardíaco en pacientes que tomaban olanzapina. En un estudio de cohortes observacional retrospectivo el riesgo de una supuesta muerte súbita de origen cardíaco en pacientes tratados con olanzapina fue aproximadamente el doble que en pacientes que no tomaban antipsicóticos. En el estudio, el riesgo del uso de olanzapina fue comparable al riesgo del uso de antipsicóticos atípicos incluidos en un análisis agrupado.

Población pediátrica

El uso de olanzapina no está indicado para el tratamiento de niños y adolescentes. Ensayos clínicos realizados en niños de edades comprendidas entre los 13 y 17 años han mostrado varias reacciones adversas, incluyendo aumento de peso, cambios en los parámetros metabólicos y elevaciones en los niveles de prolactina.

Lactosa

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

Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés)

Se ha notificado síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos con la exposición a olanzapina. DRESS puede presentarse con una reacción cutánea (erupción cutánea o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre y/o linfadenopatía con complicaciones sistémicas como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis y/o pericarditis. Este síndrome es a veces fatal. Discontinuar la olanzapina si se sospecha del mismo.

Se debe informar a los pacientes que deben buscar atención médica de inmediato al inicio de cualquier signo o síntoma que pueda estar asociado con el DRESS.

Disfunción sexual

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aunque no son muchos los casos reportados de disfunción sexual (ver sección Reacciones Adversas), se debe informar a los pacientes que, de llegar a presentar algún síntoma, deben informar a su médico tratante.

En Colombia: Su venta debe ser bajo fórmula médica y debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay ningún estudio adecuado y bien controlado en mujeres embarazadas. Se debe recomendar a las mujeres que notifiquen a su médico si se encuentran embarazadas o piensan quedar embarazadas durante el tratamiento con olanzapina. De cualquier manera, como la experiencia humana es limitada, la olanzapina se debe usar en el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (como olanzapina) durante el tercer trimestre de embarazo están en peligro de sufrir reacciones adversas extrapiramidales y/o síndromes de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras la exposición. Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos.

Lactancia

En un estudio en mujeres sanas, durante la lactancia, olanzapina se excretó en la leche materna. La exposición media del lactante en el estado estacionario (mg/kg) se estimó en un 1,8% de la dosis materna de olanzapina (mg/kg). Se debe desaconsejar la lactancia materna a las madres tratadas con olanzapina.

Fertilidad

No se conocen los efectos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Puesto que olanzapina puede causar somnolencia y mareos, los pacientes deben ser prevenidos sobre el uso de maquinaria y vehículos motorizados.

Nuevas reacciones adversas:

- Resumen del perfil de seguridad
- Adultos

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Las reacciones notificadas más frecuentemente (observadas en $\geq 1\%$ de los pacientes) asociadas al uso de olanzapina en ensayos clínicos fueron somnolencia, aumento de peso, eosinofilia, aumento de los niveles de prolactina, colesterol, glucosa y triglicéridos, glucosuria, aumento del apetito, mareos, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia, discinesia, hipotensión ortostática, efectos anticolinérgicos, aumentos asintomáticos y transitorios de las aminotransferasas hepáticas, exantema, astenia, cansancio, fiebre, artralgia, aumento de la fosfatasa alcalina, gamma glutamil transferasa alta, ácido úrico alto, creatinfosfoquinasa alta y edema.
-
- Tabla de reacciones adversas
- La siguiente tabla recoge las reacciones adversas y las exploraciones complementarias observadas durante la experiencia postcomercialización y en los ensayos clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
	Eosinofilia ¹⁰ Leucopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰		Trombocitopenia ¹¹	
Trastornos del sistema inmunológico				
		Hipersensibilidad ¹¹		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Aumento de peso ⁵	Niveles de colesterol elevados ^{2,3} Niveles de glucosa elevados ⁴ Niveles de triglicéridos elevados ^{2,5} Glucosuria Aumento del apetito	Aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, incluyendo algún caso mortal ¹¹	Hipotermia ¹²	
Trastornos del sistema nervioso				
Somnolencia	Mareos ⁶ Acatisia ⁶ Parkinsonismo ⁶ Discinesia ⁶	Convulsiones, en la mayoría de los casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones ¹¹ Distonia (incluyendo crisis oculógiras) ¹¹ Discinesia tardia ¹¹ Amnesia ⁹ Disartria Síndrome de piernas inquietas	Síndrome Neuroléptico ¹² Síntomas de retirada ^{7,12}	
Trastornos cardíacos				
		Bradicardia Prolongación del intervalo QT _c	Taquicardia/fibrilación ventricular, muerte súbita ¹¹	
Trastornos vasculares				
Hipotensión ortostática ¹⁰		Tromboembolismo (incluyendo tromboembolia pulmonar y trombosis venosa profunda)		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
		Epistaxis ⁹		
Trastornos gastrointestinales				
	Efectos anticolinérgicos transitorios leves, incluyendo estreñimiento y	Distensión abdominal ⁹	Pancreatitis ¹¹	

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

	sequedad de boca			
Trastornos hepatobiliares				
	Aumentos asintomáticos y transitorios de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) especialmente al comienzo del tratamiento		Hepatitis (incluyendo daño hepatoceleular, colestásico o mixto) ¹¹	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
	Exantema	Reacciones de fotosensibilidad Alopecia		Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
	Artralgia ⁷		Rabdomiolisis ¹¹	
Trastornos renales y urinarios				
		Incontinencia urinaria, retención urinaria Dificultad para iniciar la micción ¹¹		
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales				
				Síndrome de abstinencia neonatal al fármaco
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				
	Disfunción eréctil en hombres Disminución de la libido en hombres y mujeres	Amenorrea Agrandamiento de las mamas Galactorrea en mujeres Ginecomastia/agra ndamiento de las mamas en hombres	Priapismo ¹²	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
	Astenia Cansancio Edema Fiebre ¹⁰			
Exploraciones complementarias				
Aumento de los niveles plasmáticos de prolactina ³	Aumento de la fosfatasa alcalina ¹⁰ Niveles elevados de creatinfosfoquinasa ¹¹ Gamma glutamil transferasa alta ¹⁰ Ácido úrico elevado ¹⁰	Aumento de la bilirrubina total		

¹ Se observó un aumento de peso clínicamente significativo en los niveles basales de todas las categorías de índice de masa corporal (IMC). Después del tratamiento a corto plazo (duración media de 47 días), se observó de forma muy frecuente (22,2%) un aumento $\geq 7\%$ del nivel basal del peso corporal, de forma frecuente (4,2%) un aumento $\geq 15\%$ del mismo y de forma poco frecuente (0,8%) $\geq 25\%$. Se observó de forma muy frecuente un aumento $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ y $\geq 25\%$ del nivel basal del peso

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





corporal (64,4%, 31,7% y 12,3% respectivamente) en pacientes con una exposición a largo plazo (al menos 48 semanas).

² El aumento medio de los valores de lípidos en ayunas (colesterol total, colesterol LDL, y triglicéridos) fue mayor en pacientes sin evidencia de desajustes lipídicos basales.

³ Observados para niveles basales normales en ayunas (<5,17 mmol/l) que aumentaron a niveles elevados (≥6,2 mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de colesterol en ayunas desde niveles basales límites (≥5,17 - <6,2 mmol/l) a niveles elevados (≥6,2 mmol/l).

⁴ Observados para niveles basales normales en ayunas (<5,56 mmol/l) que aumentaron a niveles elevados (≥7 mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de glucosa en ayunas desde niveles basales límites (≥5,56 - <7 mmol/l) a niveles elevados (≥7 mmol/l).

⁵ Observados para niveles basales normales en ayunas (<1,69 mmol/l) que aumentaron a niveles elevados (≥2,26 mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de triglicéridos en ayunas desde niveles basales límites (≥1,69 mmol/l - <2,26 mmol/l) a niveles elevados (≥2,26 mmol/l).

⁶ En ensayos clínicos la incidencia de parkinsonismo y distonía en pacientes tratados con olanzapina fue numéricamente mayor, pero sin diferencia estadísticamente significativa de la de placebo. Los pacientes tratados con olanzapina presentaron una menor incidencia de parkinsonismo, acatisia y distonía en comparación con dosis correspondientes de haloperidol. En ausencia de información detallada de antecedentes individuales sobre alteraciones del movimiento de tipo extrapiramidal, agudas y tardías, en la actualidad no se puede llegar a la conclusión de que olanzapina produzca menos discinesia tardía y/u otros síndromes extrapiramidales tardíos.

⁷ Se han notificado síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas y vómitos al interrumpir el tratamiento con olanzapina de forma repentina.

⁸ En ensayos clínicos de hasta 12 semanas, en aproximadamente un 30% de los pacientes tratados con olanzapina que presentaron valores basales normales de prolactina, las concentraciones plasmáticas de prolactina excedieron el límite superior del rango normal. En la mayoría de estos pacientes, las elevaciones fueron moderadas en términos generales, y se mantuvieron por debajo de dos veces el límite superior del rango normal.

⁹ Reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos de la Base de Datos Integrados de Olanzapina.

¹⁰ Según la evaluación de los valores medidos en los ensayos clínicos de la Base de Datos Integrados de Olanzapina.

¹¹ Reacciones adversas identificadas a partir de notificaciones espontáneas post comercialización con una frecuencia determinada utilizando la Base de Datos Integrados de Olanzapina.

- ¹² Reacciones adversas identificadas a partir de informes espontáneos post comercialización con una frecuencia estimada en el límite superior del intervalo de confianza del 95% utilizando la Base de Datos Integrados de Olanzapina.

-

Exposición a largo plazo (al menos 48 semanas)

La proporción de pacientes que presentaron un cambio negativo clínicamente significativo en el aumento de peso o en los niveles de glucosa, colesterol total/LDL/HDL o triglicéridos aumentó con el tiempo. En pacientes adultos que completaron de 9 a 12 meses de tratamiento, la tasa media de aumento de los niveles de glucosa sanguínea disminuyó después de aproximadamente 6 meses.

Información adicional en poblaciones especiales

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En ensayos clínicos realizados en pacientes de edad avanzada con demencia, el tratamiento con olanzapina se asoció con una mayor incidencia de muertes y reacciones adversas cerebrovasculares en comparación con placebo. Las reacciones adversas muy frecuentes asociadas con el uso de olanzapina en este grupo de pacientes fueron trastornos de la marcha y caídas. Se observaron con frecuencia neumonía, aumento de la temperatura corporal, letargo, eritema, alucinaciones visuales e incontinencia urinaria.

En ensayos clínicos realizados en pacientes con psicosis inducida por fármacos (agonistas dopaminérgicos) asociada a enfermedad de Parkinson, se han notificado de forma muy frecuente casos de empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, y de forma más frecuente que con placebo.

En un ensayo clínico realizado en pacientes que presentaban manía bipolar, el tratamiento combinado con valproato y olanzapina dio lugar a una incidencia de neutropenia de 4,1%; un posible factor asociado podría ser la presencia de niveles plasmáticos elevados de valproato. La olanzapina administrada junto con litio o valproato dio lugar a una mayor incidencia ($\geq 10\%$) de temblor, sequedad de boca, aumento del apetito y aumento de peso. Los trastornos del lenguaje también fueron notificados de forma frecuente. Durante el tratamiento con olanzapina en combinación con litio o divalproex (combinación de ácido valproico y valproato sódico) se produjo un incremento $\geq 7\%$ del peso corporal con respecto al nivel basal en el 17,4% de los pacientes durante la fase aguda del tratamiento (hasta 6 semanas). El tratamiento a largo plazo con olanzapina (hasta 12 meses) para la prevención de las recaídas en pacientes con trastorno bipolar se asoció a un incremento de $\geq 7\%$ del peso, con respecto al valor basal, en el 39,9% de los pacientes.

Población pediátrica

El uso de olanzapina no está indicado para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años.

Aunque no se han realizado ensayos clínicos diseñados para comparar adolescentes y adultos, se han comparado los datos de los ensayos clínicos realizados en adolescentes con los de los ensayos clínicos realizados en adultos.

La siguiente tabla resume las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes adolescentes (edades comprendidas entre 13 y 17 años) que en pacientes adultos o reacciones adversas que únicamente se han identificado durante los ensayos clínicos a corto plazo en adolescentes. Parece ser que el aumento de

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



peso clínicamente significativo ($\geq 7\%$) ocurre con mayor frecuencia en la población adolescente en comparación con adultos con exposiciones comparables. La magnitud del aumento de peso y la proporción de pacientes adolescentes para los que dicho aumento fue clínicamente significativo, fueron mayores para la exposición a largo plazo (de al menos 24 semanas) que a corto plazo.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

-
-
-

Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Aumento de peso ¹³ , niveles de triglicéridos elevados ¹⁴ , aumento del apetito Frecuentes: Niveles de colesterol elevados ¹⁵
Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes: Sedación (incluyendo: hipersomnolia, letargia, somnolencia)
Trastornos gastrointestinales Frecuentes: Sequedad de boca
Trastornos hepatobiliares Muy frecuentes: Aumentos de las aminotransferasas hepáticas (ALT/AST)
Exploraciones complementarias Muy frecuentes: Disminución de la bilirrubina total, elevación de la GGT, aumento de los niveles plasmáticos de prolactina ¹⁶

¹³ Después del tratamiento a corto plazo (duración media de 22 días), se observó de forma muy frecuente (40,6%) un aumento del peso corporal $\geq 7\%$ con respecto al valor basal del peso corporal, de forma frecuente (7,1%) un aumento $\geq 15\%$ del mismo y de forma frecuente (2,5%) un aumento $\geq 25\%$. Con una exposición a largo plazo (de al menos 24 semanas), el 89,4% presentaron una ganancia $\geq 7\%$, el 55,3% presentaron una ganancia $\geq 15\%$ y el 29,1% presentaron una ganancia $\geq 25\%$ del nivel basal del peso corporal.

¹⁴ Observados para niveles basales normales en ayunas ($< 1,016$ mmol/l) que aumentaron a niveles elevados ($\geq 1,467$ mmol/l) y cambios en los niveles de triglicéridos en ayunas desde niveles basales límites ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) a niveles elevados ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Se observaron de forma frecuente cambios en los niveles de colesterol total en ayunas desde niveles basales normales ($< 4,39$ mmol/l) que aumentaron a niveles elevados ($\geq 5,17$ mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de colesterol total en ayunas desde niveles basales límites ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) a niveles elevados ($\geq 5,17$ mmol/l).

¹⁶ El aumento de los niveles plasmáticos de prolactina fue notificado en el 47,4% de los pacientes adolescentes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas según los procedimientos locales vigentes.

Nuevas interacciones:

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Interacciones potenciales que afectan a olanzapina

Ya que la olanzapina es metabolizada por el CYP1A2, las sustancias que específicamente puedan inducir o inhibir esta isoenzima pueden afectar la farmacocinética de la olanzapina.

Inducción del CYP1A2

El tabaco y la carbamazepina pueden inducir el metabolismo de la olanzapina, lo que puede producir una reducción de las concentraciones de olanzapina. Tan solo se ha observado un incremento de leve a moderado en el aclaramiento de olanzapina. Las consecuencias clínicas parecen ser limitadas, pero se recomienda la monitorización y, en caso necesario, se puede considerar un incremento de la dosis de olanzapina.

Inhibición del CYP1A2

Se ha demostrado que la fluvoxamina, un inhibidor específico del CYP1A2, inhibe significativamente el metabolismo de la olanzapina. El incremento medio de la Cmax de olanzapina después de la administración de fluvoxamina fue del 54% en mujeres no fumadoras y del 77% en varones fumadores.

El incremento medio del área bajo la curva de olanzapina fue del 52% y 108% respectivamente. Se debe considerar una dosis inicial de olanzapina inferior en pacientes que se encuentren en tratamiento con fluvoxamina o con cualquier otro inhibidor del CYP1A2, tales como ciprofloxacino. Se debe considerar una reducción de la dosis de olanzapina si se inicia un tratamiento con un inhibidor del CYP1A2.

Disminución de la biodisponibilidad

El carbón activo reduce la biodisponibilidad de la olanzapina oral de un 50 a un 60% y se debe tomar al menos dos horas antes o después de la olanzapina.

No se ha observado que la fluoxetina (un inhibidor del CYP2D6), dosis únicas de antiácidos (aluminio, magnesio) o la cimetidina afecten de forma significativa la farmacocinética de la olanzapina.

Riesgo de que la olanzapina afecte a otros medicamentos

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos.

La olanzapina no inhibe las principales isoenzimas del CYP450 in vitro (p.ej. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). De modo que no se espera ninguna interacción especial tal y como se ha comprobado en estudios in vivo donde no se encontró una inhibición del metabolismo de los siguientes principios activos: antidepresivos tricíclicos (metabolizados mayoritariamente por el CYP2D6), warfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) o diazepam (CYP3A4 y 2C19).

La olanzapina no mostró interacción cuando se administró conjuntamente con litio o biperideno.

La monitorización terapéutica de los niveles plasmáticos de valproato no indicó la necesidad de un ajuste de la dosis de valproato tras la introducción de olanzapina como tratamiento concomitante.

Actividad general sobre el SNC

Se debe tener precaución en pacientes que consuman alcohol o que estén en tratamiento con medicamentos que puedan producir depresión del sistema nervioso central. No se recomienda el uso concomitante de olanzapina con medicamentos antiparkinsonianos en pacientes con enfermedad de Parkinson y demencia.

Intervalo QTc

Se debe tener precaución cuando olanzapina se administre concomitantemente junto con medicamentos que prolongan el intervalo QTc.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión CDS27ENE16 PTC v2.0 (07Dic2018)**
- **Información para prescribir versión CDS27ENE16 PTC v2.0 (07Dic2018)**

Nueva dosificación:

Posología, Dosificación y Modo de Administración

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adultos

Esquizofrenia: La dosis inicial recomendada de olanzapina es de 10 mg/día.

Episodio maníaco: La dosis inicial es de 15 mg como dosis única diaria en monoterapia o de 10 mg/día en el tratamiento de combinación.

Prevención de la recaída en el trastorno bipolar: La dosis de inicio recomendada es de 10 mg/día.

En pacientes que hayan estado tomando olanzapina para el tratamiento del episodio maníaco, debe mantenerse la misma dosis para prevenir las recaídas. Si se presenta un nuevo episodio maníaco, mixto o depresivo, se debe continuar con el tratamiento con olanzapina (con la dosis óptima según sea necesario), junto con una terapia complementaria para tratar los síntomas del estado de ánimo, según criterio clínico.

Durante el tratamiento de la esquizofrenia, del episodio maníaco y de la prevención de recaídas en el trastorno bipolar, la dosis diaria puede ajustarse posteriormente, dentro del rango de 5 a 20 mg al día en función del estado clínico del paciente. Sólo sería aconsejable la administración de una dosis mayor que la dosis de inicio recomendada tras llevar a cabo una evaluación clínica adecuada del paciente y administrando la dosis a intervalos que no deben ser menores de 24 horas.

Olanzapina puede administrarse con o sin comidas ya que los alimentos no modifican su absorción.

Para interrumpir el tratamiento con olanzapina, se debe considerar una disminución gradual de la dosis.

Vía de Administración: ORAL.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

Aunque de forma general no se recomienda la administración de una dosis inicial inferior (5 mg/día), esta reducción de la dosis debe considerarse en el tratamiento de pacientes de 65 años o mayores cuando los factores clínicos lo requieran.

Insuficiencia renal y/o hepática

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estos pacientes debe considerarse la utilización de dosis iniciales inferiores (5 mg). En casos de insuficiencia hepática moderada (cirrosis, insuficiencia clase A o B de la escala Child-Pugh), la dosis inicial debe ser de 5 mg y sólo incrementarse con precaución.

Fumadores

Por lo general, en los no fumadores no es necesario modificar la dosis inicial ni el nivel de dosificación en comparación con los fumadores. El tabaquismo puede inducir el metabolismo de olanzapina. Se recomienda hacer seguimiento clínico y si fuera necesario se puede considerar un aumento de la dosis de olanzapina.

Cuando esté presente más de un factor que pueda desencadenar un enlentecimiento del metabolismo (género femenino, edad geriátrica, ausencia de hábito tabáquico), se debe considerar la disminución de la dosis de inicio. El escalado de la dosis, si está indicado, debe hacerse con prudencia en estos pacientes.

Población pediátrica

La olanzapina no está recomendada para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. Se ha notificado un mayor aumento de peso, de alteraciones en los niveles de lípidos y de prolactina en ensayos clínicos a corto plazo en adolescentes que en los ensayos realizados en adultos.

Nuevas indicaciones:

La olanzapina está indicada en el tratamiento del primer episodio de esquizofrenia, cuando han fracasado tratamientos de primera línea.

La olanzapina está indicada en el tratamiento del episodio maniaco de moderado a grave.

La olanzapina está indicada en la prevención de las recaídas en pacientes que presentan trastorno bipolar que hayan respondido al tratamiento con olanzapina durante el episodio maniaco

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula Cualitativa-cuantitativa.

Pacientes con riesgo conocido de glaucoma de ángulo estrecho.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Durante el tratamiento antipsicótico, la mejoría clínica del paciente se puede producir a los pocos días o tardar algunas semanas. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes durante este periodo.

Psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia

La olanzapina no está recomendada para su uso en pacientes con psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia debido a un aumento de la mortalidad y del riesgo de accidente cerebrovascular. En ensayos clínicos controlados con placebo (de 6 a 12 semanas de duración) en pacientes de edad avanzada (edad media 78 años) con psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia, se incrementó en dos veces la incidencia de muerte en los pacientes tratados con olanzapina comparados con los pacientes tratados con placebo (3,5% vs 1,5% respectivamente).

La mayor incidencia de muerte no se relacionó con la dosis de olanzapina (dosis media diaria de

4,4 mg) o con la duración del tratamiento. Los factores de riesgo que pueden predisponer a esta población de pacientes a un aumento de la mortalidad incluyen, edad >65 años, disfagia, sedación, malnutrición y deshidratación, enfermedades pulmonares (p.ej. neumonía con o sin aspiración) o uso concomitante de benzodiazepinas. Sin embargo, la incidencia de muerte fue mayor en los pacientes tratados con olanzapina que en los pacientes tratados con placebo independientemente de estos factores de riesgo.

En los mismos ensayos clínicos, se notificaron acontecimientos adversos cerebrovasculares (p.ej. ictus, isquemia cerebral transitoria), algunos de ellos de desenlace mortal. En los pacientes tratados con olanzapina se incrementó en tres veces el número de acontecimientos adversos cerebrovasculares comparado con los pacientes tratados con placebo (1,3% vs 0,4% respectivamente). Todos los pacientes tratados con olanzapina y placebo que experimentaron un accidente cerebrovascular, como acontecimiento adverso, tenían factores de riesgo pre-existentes. Se identificaron, la edad (mayor de 75 años) y la demencia de tipo vascular/mixta como factores de riesgo para la aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares en asociación con el

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento con olanzapina. La eficacia de olanzapina no fue establecida en estos ensayos.

Enfermedad de Parkinson

No se recomienda el uso de olanzapina para el tratamiento de la psicosis inducida por agonistas dopaminérgicos usados en pacientes con enfermedad de Parkinson. En los ensayos clínicos, se han notificado de forma muy frecuente casos de empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, y con mayor frecuencia que con placebo, y se observó que olanzapina no fue más efectiva que placebo en el tratamiento de los síntomas psicóticos. En estos ensayos clínicos, se requirió la previa estabilización de los pacientes con la menor dosis efectiva de antiparkinsoniano (agonista dopaminérgico) y continuar con la misma dosis y con el mismo medicamento antiparkinsoniano a lo largo del estudio. Se comenzó con una dosis de olanzapina de 2,5 mg/día y se valoró el aumento hasta un máximo de 15 mg/día a juicio del investigador.

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

El SNM es un trastorno que puede suponer riesgo vital, que se asocia con medicamentos antipsicóticos. En raras ocasiones se han notificado casos de SNM asociados al tratamiento con olanzapina. Las manifestaciones clínicas del SNM comprenden hipertermia, rigidez muscular, alteraciones de conciencia y signos de inestabilidad del sistema nervioso autónomo (pulso o presión sanguínea irregular, taquicardia, diaforesis y trastornos del ritmo cardíaco). Entre los signos adicionales se observa un incremento en la creatinfosfoquinasa, mioglobulinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta inexplicable sin manifestaciones clínicas adicionales de SNM, se deben suspender todos los medicamentos antipsicóticos, incluida la olanzapina.

Hiperglucemia y diabetes

De manera poco frecuente se han notificado casos de hiperglucemia y/o aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, con algún desenlace mortal. En algunos casos se ha notificado un aumento previo de peso, lo que puede ser un factor de predisposición. Es aconsejable realizar un seguimiento clínico apropiado de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizadas, por ejemplo medición de la glucemia basal, a las 12 semanas de comenzar el tratamiento con olanzapina y después

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anualmente. Los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido ZYPREXA®, deben ser controlados por si presentan algún signo o síntoma de hiperglucemia (tales como polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad). Y los pacientes con diabetes mellitus o que presenten factores de riesgo de desarrollar diabetes mellitus deben ser vigilados regularmente por si empeora el control de la glucemia. Se debe controlar el peso de forma regular, por ejemplo, basal, a las 4, 8 y 12 semanas después de haber comenzado el tratamiento con olanzapina y después trimestralmente.

Alteraciones lipídicas

Se han observado alteraciones lipídicas no deseadas en pacientes tratados con olanzapina en ensayos clínicos controlados con placebo. Estas alteraciones lipídicas deberían ser controladas de forma adecuada desde un punto de vista clínico, especialmente en pacientes con dislipidemias y en aquellos que presentan factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones lipídicas. A los pacientes tratados con cualquier medicamento antipsicótico, incluido ZYPREXA®, se les debe hacer un control regular de los niveles de lípidos, de acuerdo con las guías clínicas de antipsicóticos utilizadas, por ejemplo, basal, a las 12 semanas de haber comenzado el tratamiento con olanzapina y después cada 5 años.

Actividad anticolinérgica

Aunque la olanzapina ha mostrado una actividad anticolinérgica in vitro, la experiencia durante los ensayos clínicos ha mostrado una baja incidencia de efectos relacionados. Sin embargo, ya que la experiencia clínica con olanzapina en pacientes con enfermedades concomitantes es limitada, se recomienda precaución cuando se prescriba olanzapina a pacientes que presentan hipertrofia prostática o íleo paralítico y enfermedades relacionadas.

Función hepática

Con frecuencia se ha observado una elevación asintomática y transitoria de las aminotransferasas hepáticas, ALT, AST, especialmente al inicio del tratamiento. Se deben tomar precauciones y establecer un seguimiento en pacientes con ALT y/o AST elevada; en pacientes con signos y síntomas de insuficiencia hepática; en pacientes con condiciones previas asociadas con una reserva funcional hepática limitada y en pacientes que están siendo tratados con medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Cuando se diagnostique hepatitis (incluyendo daño hepatocelular, colestásico o mixto) se debe interrumpir el tratamiento con olanzapina.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neutropenia

Se deben tomar precauciones en pacientes que presentan recuentos bajos de leucocitos y/o neutrófilos por cualquier motivo; en pacientes en tratamiento con medicamentos de los que se conoce que provocan neutropenia; en pacientes con un historial de depresión / toxicidad medular inducida por fármacos; en pacientes con depresión medular causadas por enfermedades concomitantes, radioterapia o quimioterapia y en pacientes con trastornos asociados a hipereosinofilia o con enfermedad mieloproliferativa. Se han notificado con frecuencia casos de neutropenia tras el uso concomitante de olanzapina y valproato.

Discontinuación del tratamiento

Se han notificado en raras ocasiones ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$), síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas o vómitos al interrumpir el tratamiento con olanzapina de forma repentina.

Intervalo QT

En ensayos clínicos las prolongaciones clínicamente significativas del intervalo QTc (corrección de Fridericia del intervalo QT [QTcF] ≥ 500 milisegundos [msec] en cualquier momento posterior a la línea de base en pacientes con una situación basal de QTcF < 500 msec) fueron poco frecuentes (de 0,1% a 1%) en pacientes tratados con olanzapina, sin que existan diferencias significativas en comparación con placebo en lo referente a eventos cardíacos asociados. Sin embargo, se deben tomar precauciones cuando se prescriba olanzapina junto con medicamentos que prolonguen el intervalo QTc, especialmente en pacientes de edad avanzada, en pacientes con síndrome QT congénito prolongado, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, hipopotasemia o hipomagnesemia.

Tromboembolismo

Se ha notificado una asociación temporal del tratamiento con olanzapina con tromboembolismo venoso de manera poco frecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$). No se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con olanzapina y la aparición de tromboembolismo venoso. Sin embargo, ya que los pacientes con esquizofrenia a menudo presentan factores de riesgo adquiridos de tromboembolismo venoso se deben identificar todos los posibles factores de riesgo asociados a tromboembolismo venoso, por ejemplo, la inmovilización del paciente, y tomar medidas preventivas.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efectos generales sobre el SNC

Teniendo en cuenta los efectos primarios de la olanzapina sobre el sistema nervioso central, se recomienda prudencia cuando se combine con otros medicamentos de acción central o con alcohol. Debido a que muestra antagonismo dopaminérgico *in vitro*, la olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos.

Convulsiones

La olanzapina debe ser administrada con precaución a los enfermos con antecedentes de convulsiones o que están sujetos a factores que puedan bajar el umbral convulsivo. De manera poco frecuente, se han notificado convulsiones en este tipo de pacientes cuando se les trata con olanzapina. En la mayoría de estos casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones.

Discinesia tardía

En estudios comparativos de un año de duración o menos, la olanzapina se asoció de forma estadísticamente significativa con una menor incidencia de discinesia relacionada con el tratamiento. Sin embargo, el riesgo de discinesia tardía aumenta con la exposición a largo plazo y, por tanto, si apareciesen signos o síntomas de discinesia tardía en un enfermo tratado con olanzapina, se debe considerar la reducción de la dosis o la suspensión de la medicación. Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso aparecer después de la terminación del tratamiento.

Hipotensión postural

Durante los ensayos clínicos de olanzapina en pacientes de edad avanzada se observó hipotensión postural de forma poco frecuente. Se recomienda medir la presión sanguínea de forma periódica en pacientes mayores de 65 años.

Muerte súbita de origen cardíaco

En informes post comercialización con olanzapina, se ha notificado el acontecimiento de muerte súbita de origen cardíaco en pacientes que tomaban olanzapina. En un estudio de cohortes observacional retrospectivo el riesgo de una supuesta muerte súbita de origen cardíaco en pacientes tratados con olanzapina fue aproximadamente el doble que en pacientes que no tomaban antipsicóticos. En el estudio, el riesgo del uso de olanzapina fue comparable al riesgo del uso de antipsicóticos atípicos incluidos en un análisis agrupado.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población pediátrica

El uso de olanzapina no está indicado para el tratamiento de niños y adolescentes. Ensayos clínicos realizados en niños de edades comprendidas entre los 13 y 17 años han mostrado varias reacciones adversas, incluyendo aumento de peso, cambios en los parámetros metabólicos y elevaciones en los niveles de prolactina.

Lactosa

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

Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés)

Se ha notificado síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos con la exposición a olanzapina. DRESS puede presentarse con una reacción cutánea (erupción cutánea o dermatitis exfoliativa), eosinofilia, fiebre y/o linfadenopatía con complicaciones sistémicas como hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis y/o pericarditis. Este síndrome es a veces fatal. Discontinuar la olanzapina si se sospecha del mismo.

Se debe informar a los pacientes que deben buscar atención médica de inmediato al inicio de cualquier signo o síntoma que pueda estar asociado con el DRESS.

Disfunción sexual

Aunque no son muchos los casos reportados de disfunción sexual, se debe informar a los pacientes que, de llegar a presentar algún síntoma, deben informar a su médico tratante.

En Colombia: Su venta debe ser bajo fórmula médica y debe usarse bajo estricta vigilancia médica.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay ningún estudio adecuado y bien controlado en mujeres embarazadas. Se debe recomendar a las mujeres que notifiquen a su médico si se encuentran embarazadas o piensan quedar embarazadas durante el tratamiento con olanzapina. De cualquier manera, como la experiencia humana es limitada, la

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



olanzapina se debe usar en el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (como olanzapina) durante el tercer trimestre de embarazo están en peligro de sufrir reacciones adversas extrapiramidales y/o síndromes de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras la exposición. Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertensión, hipotensión, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos.

Lactancia

En un estudio en mujeres sanas, durante la lactancia, olanzapina se excretó en la leche materna. La exposición media del lactante en el estado estacionario (mg/kg) se estimó en un 1,8% de la dosis materna de olanzapina (mg/kg). Se debe desaconsejar la lactancia materna a las madres tratadas con olanzapina.

Fertilidad

No se conocen los efectos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Puesto que olanzapina puede causar somnolencia y mareos, los pacientes deben ser prevenidos sobre el uso de maquinaria y vehículos motorizados.

Nuevas reacciones adversas:

- **Resumen del perfil de seguridad**
- **Adultos**
- **Las reacciones notificadas más frecuentemente (observadas en $\geq 1\%$ de los pacientes) asociadas al uso de olanzapina en ensayos clínicos fueron somnolencia, aumento de peso, eosinofilia, aumento de los niveles de prolactina, colesterol, glucosa y triglicéridos, glucosuria, aumento del apetito, mareos, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia, discinesia, hipotensión ortostática, efectos anticolinérgicos, aumentos asintomáticos y transitorios de las aminotransferasas hepáticas, exantema, astenia, cansancio, fiebre, artralgia, aumento de la fosfatasa alcalina, gamma glutamil transferasa alta, ácido úrico alto, creatinfosfoquinasa alta y edema.**
-

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Tabla de reacciones adversas**
- **La siguiente tabla recoge las reacciones adversas y las exploraciones complementarias observadas durante la experiencia postcomercialización y en los ensayos clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).**

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
	Eosinofilia ¹⁰ Leucopenia ¹⁰ Neutropenia ¹⁰		Trombocitopenia ¹¹	
Trastornos del sistema inmunológico				
		Hipersensibilidad ¹¹		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Aumento de peso ⁵	Niveles de colesterol elevados ^{2,3} Niveles de glucosa elevados ⁴ Niveles de triglicéridos elevados ^{2,5} Glucosuria Aumento del apetito	Aparición o exacerbación de diabetes ocasionalmente asociada a cetoacidosis o coma, incluyendo algún caso mortal ¹¹	Hipotermia ¹²	
Trastornos del sistema nervioso				
Somnolencia	Mareos ⁶ Acatisia ⁶ Parkinsonismo ⁶ Discinesia ⁶	Convulsiones, en la mayoría de los casos existían antecedentes de convulsiones o factores de riesgo de convulsiones ¹¹ Distonia (incluyendo crisis oculógiras) ¹¹ Discinesia tardia ¹¹ Amnesia ⁹ Disartria Síndrome de piernas inquietas	Síndrome Neuroléptico ¹² Síntomas de retirada ^{7,12}	
Trastornos cardíacos				
		Bradicardia Prolongación del intervalo QT _c	Taquicardia/fibrilación ventricular, muerte súbita ¹¹	
Trastornos vasculares				
Hipotensión ortostática ¹⁰		Tromboembolismo (incluyendo tromboembolia pulmonar y trombosis venosa profunda)		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
		Epistaxis ⁹		
Trastornos gastrointestinales				
	Efectos anticolinérgicos transitorios leves, incluyendo estreñimiento y	Distensión abdominal ⁹	Pancreatitis ¹¹	

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	sequedad de boca			
Trastornos hepatobiliares				
	Aumentos asintomáticos y transitorios de las aminotransferasas hepáticas (ALT, AST) especialmente al comienzo del tratamiento		Hepatitis (incluyendo daño hepatoceleular, colestásico o mixto) ¹¹	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
	Exantema	Reacciones de fotosensibilidad Alopecia		Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
	Artralgia ⁷		Rabdomiolisis ¹¹	
Trastornos renales y urinarios				
		Incontinencia urinaria, retención urinaria Dificultad para iniciar la micción ¹¹		
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales				
				Síndrome de abstinencia neonatal al fármaco
Trastornos del aparato reproductor y de la mama				
	Disfunción eréctil en hombres Disminución de la libido en hombres y mujeres	Amenorrea Agrandamiento de las mamas Galactorrea en mujeres Ginecomastia/agra ndamiento de las mamas en hombres	Priapismo ¹²	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
	Astenia Cansancio Edema Fiebre ¹⁰			
Exploraciones complementarias				
Aumento de los niveles plasmáticos de prolactina ¹	Aumento de la fosfatasa alcalina ¹⁰ Niveles elevados de creatininfosfoquinasa ¹¹ Gamma glutamil transferasa alta ¹⁰ Ácido úrico elevado ¹⁰	Aumento de la bilirrubina total		

¹ Se observó un aumento de peso clínicamente significativo en los niveles basales de todas las categorías de índice de masa corporal (IMC). Después del tratamiento a corto plazo (duración media de 47 días), se observó de forma muy frecuente (22,2%) un aumento $\geq 7\%$ del nivel basal del peso corporal, de forma frecuente (4,2%) un aumento $\geq 15\%$ del mismo y de forma poco frecuente (0,8%) $\geq 25\%$. Se observó de forma muy frecuente un aumento $\geq 7\%$, $\geq 15\%$ y $\geq 25\%$ del

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



nivel basal del peso corporal (64,4%, 31,7% y 12,3% respectivamente) en pacientes con una exposición a largo plazo (al menos 48 semanas).

² El aumento medio de los valores de lípidos en ayunas (colesterol total, colesterol LDL, y triglicéridos) fue mayor en pacientes sin evidencia de desajustes lipídicos basales.

³ Observados para niveles basales normales en ayunas (<5,17 mmol/l) que aumentaron a niveles elevados ($\geq 6,2$ mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de colesterol en ayunas desde niveles basales límites ($\geq 5,17$ - <6,2 mmol/l) a niveles elevados ($\geq 6,2$ mmol/l).

⁴ Observados para niveles basales normales en ayunas (<5,56 mmol/l) que aumentaron a niveles elevados (≥ 7 mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de glucosa en ayunas desde niveles basales límites ($\geq 5,56$ - <7 mmol/l) a niveles elevados (≥ 7 mmol/l).

⁵ Observados para niveles basales normales en ayunas (<1,69 mmol/l) que aumentaron a niveles elevados ($\geq 2,26$ mmol/l). Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de triglicéridos en ayunas desde niveles basales límites ($\geq 1,69$ mmol/l - <2,26 mmol/l) a niveles elevados ($\geq 2,26$ mmol/l).

⁶ En ensayos clínicos la incidencia de parkinsonismo y distonía en pacientes tratados con olanzapina fue numéricamente mayor, pero sin diferencia estadísticamente significativa de la de placebo. Los pacientes tratados con olanzapina presentaron una menor incidencia de parkinsonismo, acatisia y distonía en comparación con dosis correspondientes de haloperidol. En ausencia de información detallada de antecedentes individuales sobre alteraciones del movimiento de tipo extrapiramidal, agudas y tardías, en la actualidad no se puede llegar a la conclusión de que olanzapina produzca menos discinesia tardía y/u otros síndromes extrapiramidales tardíos.

⁷ Se han notificado síntomas agudos tales como sudoración, insomnio, temblor, ansiedad, náuseas y vómitos al interrumpir el tratamiento con olanzapina de forma repentina.

⁸ En ensayos clínicos de hasta 12 semanas, en aproximadamente un 30% de los pacientes tratados con olanzapina que presentaron valores basales normales de prolactina, las concentraciones plasmáticas de prolactina excedieron el límite superior del rango normal. En la mayoría de estos pacientes, las elevaciones fueron moderadas en términos generales, y se mantuvieron por debajo de dos veces el límite superior del rango normal.

⁹ Reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos de la Base de Datos Integrados de Olanzapina.

¹⁰ Según la evaluación de los valores medidos en los ensayos clínicos de la Base de Datos Integrados de Olanzapina.

¹¹ Reacciones adversas identificadas a partir de notificaciones espontáneas post comercialización con una frecuencia determinada utilizando la Base de Datos Integrados de Olanzapina.

- ¹² Reacciones adversas identificadas a partir de informes espontáneos post comercialización con una frecuencia estimada en el límite superior del intervalo de confianza del 95% utilizando la Base de Datos Integrados de Olanzapina.

-

Exposición a largo plazo (al menos 48 semanas)

La proporción de pacientes que presentaron un cambio negativo clínicamente significativo en el aumento de peso o en los niveles de glucosa, colesterol total/LDL/HDL o triglicéridos aumentó con el tiempo. En pacientes adultos que completaron de 9 a 12 meses de tratamiento, la tasa media de aumento de los



niveles de glucosa sanguínea disminuyó después de aproximadamente 6 meses.

Información adicional en poblaciones especiales

En ensayos clínicos realizados en pacientes de edad avanzada con demencia, el tratamiento con olanzapina se asoció con una mayor incidencia de muertes y reacciones adversas cerebrovasculares en comparación con placebo. Las reacciones adversas muy frecuentes asociadas con el uso de olanzapina en este grupo de pacientes fueron trastornos de la marcha y caídas. Se observaron con frecuencia neumonía, aumento de la temperatura corporal, letargo, eritema, alucinaciones visuales e incontinencia urinaria.

En ensayos clínicos realizados en pacientes con psicosis inducida por fármacos (agonistas dopaminérgicos) asociada a enfermedad de Parkinson, se han notificado de forma muy frecuente casos de empeoramiento de la sintomatología parkinsoniana y alucinaciones, y de forma más frecuente que con placebo.

En un ensayo clínico realizado en pacientes que presentaban manía bipolar, el tratamiento combinado con valproato y olanzapina dio lugar a una incidencia de neutropenia de 4,1%; un posible factor asociado podría ser la presencia de niveles plasmáticos elevados de valproato. La olanzapina administrada junto con litio o valproato dio lugar a una mayor incidencia ($\geq 10\%$) de temblor, sequedad de boca, aumento del apetito y aumento de peso. Los trastornos del lenguaje también fueron notificados de forma frecuente. Durante el tratamiento con olanzapina en combinación con litio o divalproex (combinación de ácido valproico y valproato sódico) se produjo un incremento $\geq 7\%$ del peso corporal con respecto al nivel basal en el 17,4% de los pacientes durante la fase aguda del tratamiento (hasta 6 semanas). El tratamiento a largo plazo con olanzapina (hasta 12 meses) para la prevención de las recaídas en pacientes con trastorno bipolar se asoció a un incremento de $\geq 7\%$ del peso, con respecto al valor basal, en el 39,9% de los pacientes.

Población pediátrica

El uso de olanzapina no está indicado para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años.

Aunque no se han realizado ensayos clínicos diseñados para comparar adolescentes y adultos, se han comparado los datos de los ensayos clínicos

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



realizados en adolescentes con los de los ensayos clínicos realizados en adultos.

La siguiente tabla resume las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes adolescentes (edades comprendidas entre 13 y 17 años) que en pacientes adultos o reacciones adversas que únicamente se han identificado durante los ensayos clínicos a corto plazo en adolescentes. Parece ser que el aumento de peso clínicamente significativo ($\geq 7\%$) ocurre con mayor frecuencia en la población adolescente en comparación con adultos con exposiciones comparables. La magnitud del aumento de peso y la proporción de pacientes adolescentes para los que dicho aumento fue clínicamente significativo, fueron mayores para la exposición a largo plazo (de al menos 24 semanas) que a corto plazo.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

-
-

Trastornos del metabolismo y de la nutrición Muy frecuentes: Aumento de peso ¹³ , niveles de triglicéridos elevados ¹⁴ , aumento del apetito Frecuentes: Niveles de colesterol elevados ¹⁵
Trastornos del sistema nervioso Muy frecuentes: Sedación (incluyendo: hipersomnia, letargia, somnolencia)
Trastornos gastrointestinales Frecuentes: Sequedad de boca
Trastornos hepatobiliares Muy frecuentes: Aumentos de las aminotransferasas hepáticas (ALT/AST)
Exploraciones complementarias Muy frecuentes: Disminución de la bilirrubina total, elevación de la GGT, aumento de los niveles plasmáticos de prolactina ¹⁶

¹³ Después del tratamiento a corto plazo (duración media de 22 días), se observó de forma muy frecuente (40,6%) un aumento del peso corporal $\geq 7\%$ con respecto al valor basal del peso corporal, de forma frecuente (7,1%) un aumento $\geq 15\%$ del mismo y de forma frecuente (2,5%) un aumento $\geq 25\%$. Con una exposición a largo plazo (de al menos 24 semanas), el 89,4% presentaron una ganancia $\geq 7\%$, el 55,3% presentaron una ganancia $\geq 15\%$ y el 29,1% presentaron una ganancia $\geq 25\%$ del nivel basal del peso corporal.

¹⁴ Observados para niveles basales normales en ayunas ($< 1,016$ mmol/l) que aumentaron a niveles elevados ($\geq 1,467$ mmol/l) y cambios en los niveles de triglicéridos en ayunas desde niveles basales límites ($\geq 1,016$ mmol/l - $< 1,467$ mmol/l) a niveles elevados ($\geq 1,467$ mmol/l).

¹⁵ Se observaron de forma frecuente cambios en los niveles de colesterol total en ayunas desde niveles basales normales ($< 4,39$ mmol/l) que aumentaron a niveles elevados ($\geq 5,17$ mmol/l).

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fueron muy frecuentes los cambios en los niveles de colesterol total en ayunas desde niveles basales límites ($\geq 4,39$ - $< 5,17$ mmol/l) a niveles elevados ($\geq 5,17$ mmol/l).

¹⁶ El aumento de los niveles plasmáticos de prolactina fue notificado en el 47,4% de los pacientes adolescentes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas según los procedimientos locales vigentes.

Nuevas interacciones:

Interacciones medicamentosas

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Interacciones potenciales que afectan a olanzapina

Ya que la olanzapina es metabolizada por el CYP1A2, las sustancias que específicamente puedan inducir o inhibir esta isoenzima pueden afectar la farmacocinética de la olanzapina.

Inducción del CYP1A2

El tabaco y la carbamazepina pueden inducir el metabolismo de la olanzapina, lo que puede producir una reducción de las concentraciones de olanzapina. Tan solo se ha observado un incremento de leve a moderado en el aclaramiento de olanzapina. Las consecuencias clínicas parecen ser limitadas, pero se recomienda la monitorización y, en caso necesario, se puede considerar un incremento de la dosis de olanzapina.

Inhibición del CYP1A2

Se ha demostrado que la fluvoxamina, un inhibidor específico del CYP1A2, inhibe significativamente el metabolismo de la olanzapina. El incremento medio de la C_{max} de olanzapina después de la administración de fluvoxamina fue del 54% en mujeres no fumadoras y del 77% en varones fumadores.

El incremento medio del área bajo la curva de olanzapina fue del 52% y 108% respectivamente. Se debe considerar una dosis inicial de olanzapina inferior en pacientes que se encuentren en tratamiento con fluvoxamina o con cualquier otro inhibidor del CYP1A2, tales como ciprofloxacino. Se debe considerar una reducción de la dosis de olanzapina si se inicia un tratamiento con un inhibidor del CYP1A2.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Disminución de la biodisponibilidad

El carbón activo reduce la biodisponibilidad de la olanzapina oral de un 50 a un 60% y se debe tomar al menos dos horas antes o después de la olanzapina.

No se ha observado que la fluoxetina (un inhibidor del CYP2D6), dosis únicas de antiácidos (aluminio, magnesio) o la cimetidina afecten de forma significativa la farmacocinética de la olanzapina.

Riesgo de que la olanzapina afecte a otros medicamentos

La olanzapina puede antagonizar los efectos de los agonistas dopaminérgicos directos e indirectos.

La olanzapina no inhibe las principales isoenzimas del CYP450 in vitro (p.ej. 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). De modo que no se espera ninguna interacción especial tal y como se ha comprobado en estudios in vivo donde no se encontró una inhibición del metabolismo de los siguientes principios activos: antidepresivos tricíclicos (metabolizados mayoritariamente por el CYP2D6), warfarina (CYP2C9), teofilina (CYP1A2) o diazepam (CYP3A4 y 2C19).

La olanzapina no mostró interacción cuando se administró conjuntamente con litio o biperideno.

La monitorización terapéutica de los niveles plasmáticos de valproato no indicó la necesidad de un ajuste de la dosis de valproato tras la introducción de olanzapina como tratamiento concomitante.

Actividad general sobre el SNC

Se debe tener precaución en pacientes que consuman alcohol o que estén en tratamiento con medicamentos que puedan producir depresión del sistema nervioso central. No se recomienda el uso concomitante de olanzapina con medicamentos antiparkinsonianos en pacientes con enfermedad de Parkinson y demencia.

Intervalo QTc

Se debe tener precaución cuando olanzapina se administre concomitantemente junto con medicamentos que prolongan el intervalo QTc.

3.1.9.15 MICARDIS ® PLUS COMPRIMIDOS 80 / 12.5 MG

Expediente : 19928606

Radicado : 20181258055

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Fecha : 14/12/2018
Interesado : Boehringer Ingelheim S. A.

Composición:

Cada tableta contiene 80mg de Telmisartan + 12.5mg de Hidroclorotiazida

Forma farmacéutica:

Tableta

Indicaciones:

Tratamiento alternativo de la hipertensión esencial

Como tratamiento combinado a dosis fija, micardis® plus está indicado en pacientes cuya presión arterial no está suficientemente controlada con el uso de telmisartan e hidroclorotiazida de manera independiente.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de los componentes del producto, o a cualquier derivado de sulfonamidas, como hidroclorotiazida. Embarazo: los antagonistas del receptor de angiotensina ii no se deben iniciar durante el embarazo, a menos que continuar con la terapia se considere como esencial, pacientes planeando quedar embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos, que posean un establecido perfil de seguridad en embarazo.

Cuando se diagnostica embarazo, el tratamiento con antagonistas del receptor de angiotensina ii debe suspenderse de inmediato, y de ser apropiado, deberá ser iniciada una terapia alternativa. Insuficiencia hepática: no debe administrarse a pacientes con colestasis, trastornos biliares obstructivos o insuficiencia hepática severa, dado que telmisartan se elimina mayoritariamente por bilis. Estos pacientes podrían tener una reducción de la depuración hepática de telmisartan. Debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones del equilibrio de líquidos y electrolitos pueden precipitar un coma hepático. No se dispone de experiencia clínica con micardis®plus en pacientes con insuficiencia hepática. Hipertensión renovascular: existe riesgo aumentado de hipotensión severa e insuficiencia renal en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de arteria de riñón único funcional cuando son tratados con drogas que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Insuficiencia renal y trasplante de riñón: micardis®plus no debe ser empleado en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30ml/min). No existe experiencia con micardis®plus en pacientes con insuficiencia

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



renal severa o recientemente trasplantados de riñón. Existe una limitada experiencia con micardis®plus en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, por lo que se recomienda monitoreo de los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. En pacientes con alteración de la función renal, podría presentarse azoemia relacionada con el diurético tiazídico. Depleción de volumen intravascular: en pacientes con disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio debido a tratamiento diurético intenso, dieta restrictiva en sal, diarrea o vómitos, puede presentarse hipotensión sintomática, especialmente luego de la primera dosis. Estas situaciones deben ser corregidas antes de la administración de micardis®plus. Bloqueo dual del sistema renina - angiotensina -aldosterona: como consecuencia de la inhibición del sistema renina - angiotensina -aldosterona se han descrito cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en individuos susceptibles, especialmente si se combinan productos medicinales que afectan este sistema. El bloqueo dual del sistema renina - angiotensina -aldosterona (por ejemplo al añadir un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina ii (ieca) o el inhibidor directo de renina aliskiren a un antagonista del receptor de angiotensina ii) deberá ser entonces limitado a casos individualmente definidos, con un monitoreo estrecho de la función renal. No utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el sra (ieca, ara ii o aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial. No se recomienda el uso de la terapia combinada de ieca con ara ii, en particular en pacientes con nefropatía diabética otras patologías que cursan con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona: en pacientes cuyo tono vascular y función renal depende predominantemente del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ej.: pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa o enfermedad renal subyacente incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otras drogas que afecten el sistema se ha asociado a hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria, y raramente, insuficiencia renal aguda.

Aldosteronismo primario: los pacientes con aldosteronismo primario no responden, generalmente, a los tratamientos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. En consecuencia no se recomienda el uso de micardis®plus.

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva: como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial cuidado en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva. Efectos metabólicos y endócrinos: el tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



glucosa. Los pacientes diabéticos podrían requerir ajuste de dosis de insulina o hipoglucemiantes orales. Durante el tratamiento con tiazidas puede ponerse de manifiesto una diabetes mellitus latente. Un aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos se ha asociado con el tratamiento diurético con tiazidas; sin embargo, con la dosis de 12,5 mg contenida en micardis®plus no se han descrito efectos o éstos han sido mínimos. En algunos pacientes tratados con tiazidas puede aparecer hiperuricemia o desencadenarse una gota manifiesta. Desequilibrio electrolítico: los diuréticos tiazídicos pueden ser causa de desbalance de líquidos o electrolitos (hipokalemia, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica). Debe procederse a la determinación periódica de los electrolitos en suero a intervalos adecuados. Son signos de indicio de desbalance de líquidos o de electrolitos, la sequedad de boca, sed, astenia, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales como náuseas y vómitos. No obstante, el tratamiento conjunto con telmisartan podría reducir el riesgo de hipokalemia inducida por diuréticos. El riesgo de hipokalemia es máximo en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes con diuresis manifiesta, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes tratados simultáneamente con corticoesteroides o corticotropina (acth) en contraste, debido al efecto antagonista sobre los receptores de la angiotensina ii (at 1), podría ocurrir hiperkalemia. Sin bien no se ha documentado una hiperkalemia clínicamente significativa con micardis®plus, los factores de riesgo para el desarrollo de hiperkalemia incluyen insuficiencia renal y/o cardíaca y diabetes mellitus. Con micardis®plus deben administrarse conjuntamente con precaución, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal conteniendo potasio. No existe evidencia de que micardis®plus reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. Por lo general el déficit de cloruro es leve y no suele requerir tratamiento. Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio, y causar elevaciones leves e intermitentes del calcio sérico en ausencia de un desorden conocido del metabolismo de calcio. Una marcada hipercalcemia puede evidenciar un hiperparatiroidismo encubierto. La administración de tiazidas debe interrumpirse antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea. Las tiazidas también podrían provocar hipomagnesemia por aumento de su excreción urinaria. Sorbitol: la dosis máxima diaria recomendada de micardis®plus contiene 169 mg de sorbitol en la concentración de dosis 40/12,5 mg y 338 mg de sorbitol en la concentración de dosis 80/12,5 mg y 80/25 mg. Pacientes con condición hereditaria rara de intolerancia a la fructosa no deberían tomar este medicamento. Diabetes mellitus: en pacientes diabéticos con un riesgo cardiovascular adicional, por ejemplo pacientes con diabetes mellitus y enfermedad coronaria coexistente, el riesgo de infarto de miocardio fatal y de muerte súbita cardiovascular puede incrementarse con

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el uso de agentes para disminuir la presión arterial como bloqueadores de los receptores de angiotensina o los inhibidores de la eca. En los pacientes con diabetes mellitus, la enfermedad coronaria puede ser asintomática y por lo tanto no estar diagnosticada. Los pacientes con diabetes mellitus deben ser sometidos a una evaluación diagnóstica apropiada, por ej. Prueba de esfuerzo, para detectar y tratar la enfermedad coronaria adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con micardis®plus. Lactosa: la dosis máxima diaria recomendada de micardis® plus contiene 112 mg de lactosa en la concentración de 80/12.5 mg y 99 mg de lactosa en la concentración 80/25 mg. Pacientes con condición hereditaria rara de intolerancia a la galactosa por ej. Galactosemia no deberían tomar este medicamento. Otras: como sucede con cualquier tratamiento antihipertensivo, una reducción excesiva de la tensión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica podría resultar en infarto de miocardio o accidente vascular.

General: pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin historia de hipersensibilidad o asma bronquial. Se ha reportado exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico con el uso de tiazidas. Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo estrecho: la hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrática, dando lugar a miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo estrecho. Los síntomas incluyen la aparición aguda de dolor ocular y disminución de la agudeza visual que por lo general ocurren en un plazo de horas a una semana de la iniciación del medicamento. Si no se trata el glaucoma agudo de ángulo estrecho puede llevar a la pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario consiste en la suspensión inmediata de la hidroclorotiazida. Puede ser necesario considerar tratamientos médicos o quirúrgicos si la presión intraocular se mantiene descontrolada. Los factores de riesgo para el desarrollo agudo de un glaucoma de ángulo estrecho pueden incluir una historia de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina

- segundo y tercer trimestre del embarazo.
- lactancia.
- colestasis y trastornos obstructivos biliares.
- insuficiencia hepática severa.
- insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min).
- hipokalemia refractaria, hipercalcemia.
- la combinación de aliskireno con ieca o ara ii (micardis® plus) en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada (índice de filtrado glomerular <60 ml/min/1.73 m²)

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-el uso del producto está contraindicado en caso de condiciones hereditarias raras que pueden ser incompatibles con excipientes del producto.

-embarazo

-estenosis bilateral de la arteria renal

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 2018OCT16_V12
- Información para prescribir V_12 de 16 de octubre de 2018

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración

Adultos

MICARDIS[®] PLUS se debe tomar una vez al día. La dosis de telmisartán se puede aumentar antes de cambiar por MICARDIS[®] PLUS. Se puede considerar el cambio directo de monoterapia por tratamiento de combinación a dosis fija.

- MICARDIS[®] PLUS 80/12,5 mg se puede administrar a pacientes cuya presión arterial no está suficientemente controlada con MICARDIS[®] 80 mg.
- MICARDIS[®] PLUS 80/25 mg se puede administrar a pacientes cuya presión arterial no está suficientemente controlada con MICARDIS[®] PLUS 80/12,5 mg o a pacientes que fueron estabilizados con monoterapia de telmisartán y de hidroclorotiazida por separado.

El máximo efecto antihipertensivo generalmente se alcanza con MICARDIS[®] PLUS a las 4-8 semanas de empezado el tratamiento.

De ser necesario, MICARDIS[®] PLUS se puede administrar con otros fármacos antihipertensivos.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tuvo buena tolerancia y efecto en pacientes tratados por hipertensión severa con telmisartán en dosis máximas de 160 mg como monoterapia y combinado con hidroclorotiazida 12,5-25 mg diarios.

MICARDIS[®] PLUS se puede tomar con la comida o sin comida.

Insuficiencia renal

MICARDIS[®] PLUS no se debe administrar a pacientes con disfunción renal grave (depuración de la creatinina [CrCl] < 30 ml/min) debido al componente hidroclorotiazida. Para esta población se prefiere administrar diuréticos de asa en lugar de tiazidas. La experiencia con pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada es escasa, pero no indicadora de efectos renales adversos y, por lo tanto, no se considera necesario modificar la dosis. Se recomienda controlar la función renal periódicamente.

Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la dosis no debe superar la de Micardis[®] PLUS 40/12,5 mg una vez por día. Micardis[®] PLUS no se recomienda para pacientes con insuficiencia hepática grave. Los diuréticos tiazídicos se deben usar con precaución en los pacientes con insuficiencia de la función hepática.

Adultos mayores

No es necesario modificar la dosis.

Niños y adolescentes

No se ha determinado la seguridad y la eficacia de Micardis[®] PLUS en los menores de 18 años.

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes, o a otras sustancias derivadas de las sulfonamidas (la hidroclorotiazida es un derivado de las sulfonamidas)
- Segundo y tercer trimestre de embarazo
- Lactancia
- Colestasis y obstrucción biliar
- Insuficiencia hepática grave
- Insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min)

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Hipokalemia refractaria, hipercalcemia
- La combinación de aliskireno con ieca o ara ii (micardis® plus) en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada (índice de filtrado glomerular <60 ml/min/1.73 m²).
- El uso del producto está contraindicado en caso de condiciones hereditarias raras que pueden ser incompatibles con excipientes del producto.
- Embarazo.
- Estenosis bilateral de la arteria renal

Nuevas reacciones adversas:

Embarazo:

Los antagonistas del receptor de angiotensina II no se deben administrar como tratamiento inicial durante el embarazo.

A menos que la terapia continuada con antagonistas del receptor de la angiotensina II se considere esencial, las pacientes que prevén quedar embarazadas deben cambiar por tratamientos antihipertensivos alternativos para los cuales se haya establecido el perfil de seguridad durante el embarazo. Cuando se diagnostica el embarazo, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con antagonistas del receptor de la angiotensina II y, de ser necesario, empezar un tratamiento alternativo.

Insuficiencia hepática:

MICARDIS□ PLUS no se debe administrar a pacientes con colestasis, obstrucción biliar o insuficiencia hepática grave porque el telmisartán se elimina, en su mayor parte, en la bilis. Es probable que estos pacientes tengan menor depuración hepática de telmisartán.

MICARDIS□ PLUS se debe administrar con precaución en los pacientes con insuficiencia de la función hepática o hepatopatía progresiva porque una mínima alteración del equilibrio de fluidos y electrolitos puede causar coma hepático. No se han hecho estudios clínicos con MICARDIS□ PLUS en pacientes con insuficiencia hepática.

Hipertensión renovascular:

Se produce un aumento del riesgo de hipotensión arterial grave e insuficiencia renal cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón funcional único son tratados con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiencia renal y trasplante de riñón:

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



MICARDIS[®] PLUS no se debe administrar a pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) (ver Contraindicaciones).

No se han hecho estudios clínicos con MICARDIS[®] PLUS en pacientes con insuficiencia renal grave o con trasplante reciente de riñón. La experiencia con pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada es escasa; por lo tanto, se recomienda controlar periódicamente los valores séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. Puede presentarse azotemia relacionada con el tipo de diurético tiazídico en los pacientes con insuficiencia de la función renal.

Reducción del volumen intravascular:

En los pacientes que presentan disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma debido a tratamiento diurético intensivo, dieta restringida en sal, diarrea o vómitos, pueden presentarse síntomas de hipotensión arterial, especialmente después de la primera dosis. Estos trastornos se deben corregir antes de empezar el tratamiento con MICARDIS[®] PLUS.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona:

Se han descrito cambios en la función renal (incluyendo la insuficiencia renal aguda) en individuos con sensibilidad como resultado de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, especialmente si se combinan fármacos que afectan este sistema. El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, por agregado de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina II o aliskiren, el inhibidor directo de renina, a un antagonista del receptor de angiotensina II) se debe limitar a cada caso, con monitoreo de la función renal (ver Contraindicaciones).

Otros trastornos con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona:

En los pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, como la estenosis de la arteria renal), el tratamiento con fármacos que afectan este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, hiperazotemia, oliguria, o insuficiencia renal aguda poco frecuente.

Aldosteronismo primario:

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El paciente con aldosteronismo primario generalmente no responde a los medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina - angiotensina. Por ello, en este caso no se recomienda la administración de MICARDIS[®] PLUS.

Estenosis aórtica y de válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva:

En estos casos, y de la misma manera en que se actúa con otros vasodilatadores, se indica especial precaución con el paciente que tiene estos trastornos.

Efectos metabólicos y endocrinológicos:

El tratamiento con tiazidas puede afectar la tolerancia a la glucosa. En el paciente diabético, puede ser necesario modificar la pauta posológica de insulina o de los agentes hipoglucémicos orales. La diabetes mellitus latente puede manifestarse durante el tratamiento con tiazidas.

Se relacionó el aumento de colesterol y triglicéridos con el tratamiento diurético con tiazidas, pero no se informaron efectos, o se informaron efectos ínfimos, con la administración de la dosis de 12,5 mg que contiene MICARDIS[®] PLUS.

En algunos pacientes tratados con tiazidas puede presentarse hiperuricemia o precipitarse una gota franca.

Desequilibrio electrolítico:

En todo paciente tratado con diuréticos se debe determinar periódicamente el nivel de electrolitos en suero a intervalos apropiados.

Las tiazidas, con la hidroclorotiazida incluida, pueden causar desequilibrio de fluidos y electrolitos (hipokalemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los signos que advierten el desequilibrio son sequedad de boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales, como náusea y vómitos.

Si bien puede aparecer hipokalemia por la administración de diuréticos tiazídicos, el tratamiento concurrente con telmisartán puede disminuirla. El riesgo es mayor en los pacientes con cirrosis hepática, con diuresis intensa, en los que tienen bajo nivel de electrolitos y en los que reciben tratamiento concomitante con corticoesteroides o ACTH (corticotropina). Al contrario, el antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT1) por el componente telmisartán de MICARDIS[®] PLUS puede producir hiperkalemia. Si bien no se ha documentado ningún caso de hiperkalemia clínicamente significativo con la administración de MICARDIS[®] PLUS, entre los factores de riesgo hay que mencionar insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca y

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



diabetes mellitus. Los diuréticos que ahorran potasio, los suplementos de potasio y los sustitutos potásicos de la sal se deben coadministrar con precaución con Micardis[®] PLUS.

No se han informado indicios de reducción o prevención de la hiponatremia por la acción de Micardis[®] PLUS. Por lo general, la carencia de cloruros es leve y no necesita tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la eliminación de calcio en la orina y provocar un aumento leve e intermitente del calcio en suero sin trastornos evidentes del metabolismo del calcio. La hipercalcemia marcada puede indicar un hiperparatiroidismo oculto. La administración de tiazidas se debe interrumpir antes de hacer pruebas de la función paratiroidea.

Se ha demostrado que las tiazidas aumentan la eliminación de magnesio en la orina, lo que puede causar hipomagnesemia.

Diabetes mellitus:

En los pacientes diabéticos que, además, tienen riesgo cardiovascular, es decir, con diabetes mellitus y enfermedad coronaria (EC), el riesgo de infarto de miocardio mortal y muerte cardiovascular imprevista puede aumentar con el tratamiento con agentes hipotensivos, como los bloqueadores del receptor de angiotensina II (BRA) o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). En el paciente con diabetes mellitus, la EC puede ser asintomática y sin diagnóstico. Al paciente con diabetes mellitus se le deben hacer evaluaciones de diagnóstico adecuadas, por ej., pruebas de esfuerzo con estrés, para detectar y tratar la AC en forma correcta antes de empezar el tratamiento con MICARDIS PLUS[®] [14, 15].

Otros:

Como ocurre con cualquier agente antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión sanguínea en el paciente con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica podría provocar infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

General:

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se puede presentar reacción de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida en el paciente con o sin antecedentes de alergia o de asma bronquial, pero es más probable que se presente en el paciente con tales antecedentes.

Se han informado casos de exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico con la administración de diuréticos tiazídicos.

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado:

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrática con miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas pueden ser marcada reducción de la agudeza visual o dolor de ojos y, por lo general, se presentan a las pocas horas o a las semanas de haber empezado a tomar el fármaco. El glaucoma agudo de ángulo cerrado sin tratamiento puede causar la pérdida permanente de la vista. El tratamiento primario consiste en interrumpir la administración de la hidroclorotiazida lo antes posible. Si la presión intraocular no se puede controlar, probablemente será necesario considerar el tratamiento clínico o quirúrgico inmediato. Los factores de riesgo de glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden ser antecedentes de alergia a las sulfonamidas o la penicilina.

Cáncer de piel no melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CCE)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de Cáncer (ver Efectos secundarios). Los efectos fotosensibilizantes de la hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con hidroclorotiazida del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa.

Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias.

Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Además, puede ser

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



necesario reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

Uso en poblaciones específicas

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Telmisartán:

No se recomienda el uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo, y el tratamiento no se debe empezar durante el embarazo. El tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II se debe interrumpir de inmediato al conocer el diagnóstico de embarazo; de ser posible, se debe administrar un tratamiento alternativo.

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II están contraindicados en el segundo y tercer trimestre de embarazo.

Los estudios preclínicos con telmisartán no indicaron efecto teratógico, pero demostraron efectos fetotóxicos.

Está demostrado que la exposición a los antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo provoca fetotoxicidad en humanos (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperkalemia).

A menos que la continuación del tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II se considere imprescindible, la paciente que prevé quedar embarazada debe cambiar por un tratamiento antihipertensivo alternativo para el cual se haya establecido el perfil de seguridad durante el embarazo.

Si se hubiera producido exposición a los antagonistas de los receptores de la angiotensina II a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una ecografía de control de la función renal y del cráneo.

En los niños cuyas madres han tomado antagonistas de los receptores de la angiotensina II se debe controlar la hipotensión periódicamente.

Hidroclorotiazida:

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La experiencia acumulada con hidroclorotiazida en el embarazo es escasa, especialmente durante el primer trimestre.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Considerando el mecanismo de acción farmacológico de la hidroclorotiazida, la administración durante el segundo y el tercer trimestre puede comprometer la perfusión fetoplacentaria y tener efectos en el feto y el recién nacido, por ej., ictericia, alteración del equilibrio electrolítico, trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no se debe administrar para el tratamiento de edema gestacional, hipertensión gestacional y preeclampsia debido al riesgo de policitemia y de hipoperfusión placentaria sin beneficios para el curso de la enfermedad.

Tampoco se debe administrar para el tratamiento de la hipertensión esencial en embarazadas, salvo para los casos en los que no se puede sustituir con otro tratamiento.

Lactancia

Micardis[®] PLUS está contraindicado durante la lactancia. No hay información sobre la eliminación de telmisartán en la leche materna humana. Los estudios preclínicos han demostrado que telmisartán se elimina en la leche materna.

Las tiazidas están presentes en la leche humana y pueden inhibir la lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre la fertilidad en humanos.

En estudios preclínicos no se han observado efectos de telmisartán e hidroclorotiazida en la fertilidad de machos y hembras.

Efectos en la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos en la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los tratamientos antihipertensivos pueden causar mareo o somnolencia.

Nuevas interacciones:

Interacciones

Se ha informado casos de aumento reversible de la concentración sérica de litio y de mayor toxicidad durante la administración concomitante de litio e IECA, y también de

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antagonistas de los receptores de la angiotensina II, lo que incluye el telmisartán. Además, la eliminación del litio vía renal disminuye con la administración de tiazidas, de manera que el riesgo de toxicidad por litio podría aumentar con MICARDIS[®] PLUS. La administración concomitante de litio y MICARDIS[®] PLUS debe ser controlada por el médico, así como el nivel sérico de litio durante el tratamiento conjunto.

El efecto reductor del nivel de potasio que tiene la hidroclorotiazida es atenuado por el efecto ahorrativo de potasio que tiene el telmisartán. Sin embargo, se podría prever que este efecto de la hidroclorotiazida en el potasio sérico fuera potenciado por otros fármacos relacionados con pérdida de potasio e hipokalemia (por ej., otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, ácido salicílico y sus derivados).

Si se deben coadministrar estos fármacos con MICARDIS[®] PLUS, se recomienda monitorear el nivel de potasio en plasma.

Al contrario, según la experiencia con otros fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina, la coadministración de diuréticos que ahorran potasio, suplementos de potasio, sustitutos potásicos de la sal u otros fármacos que pueden aumentar el nivel de potasio en suero (por ej., heparina sódica) puede aumentar el nivel de potasio sérico.

Si se deben coadministrar estos fármacos con MICARDIS[®] PLUS, se recomienda monitorear el nivel de potasio en plasma.

Se recomienda monitorear el nivel de potasio en suero periódicamente cuando se administra MICARDIS[®] PLUS con fármacos afectados por los niveles anómalos de potasio en suero, como los glucósidos de la digitalis, los agentes antiarrítmicos y los fármacos que causan taquicardia ventricular tipo torsades de pointes.

El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), entre ellos, el ASA en dosis antiinflamatoria, los inhibidores de la COX-2 y los AINE no selectivos, puede causar insuficiencia renal aguda en pacientes deshidratado. Los compuestos que actúan en el sistema renina-angiotensina, como el telmisartán, pueden tener efectos sinérgicos. El paciente que recibe AINE y MICARDIS[®] PLUS debe ser correctamente hidratado y se le debe monitorear la función renal al empezar el tratamiento combinado. La coadministración de AINE puede disminuir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de las tiazidas en algunos pacientes .

El telmisartán puede aumentar el efecto hipotensivo de otros agentes antihipertensivos.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La coadministración de telmisartán no causó una interacción clínicamente significativa con digoxina, warfarina, hidroclorotiazida, glibenclamida, ibuprofeno, paracetamol, simvastatina y amlodipina. Se observó un aumento del 20 % en la concentración mínima media de la digoxina en plasma (39 % en un solo caso); se debe controlar periódicamente el nivel de digoxina en plasma.

En un estudio, la coadministración de telmisartán y ramipril aumentó hasta 2,5 veces el AUC₀₋₂₄ y la C_{máx} de ramipril y ramiprilato. La relevancia clínica de esta observación es aún desconocida.

Administrados en forma concurrente, los siguientes agentes pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos:

Alcohol, barbitúricos o narcóticos: pueden potenciar la hipotensión ortostática.

Antidiabéticos (orales e insulinas): puede ser necesario modificar la pauta posológica del antidiabético.

Metformina: riesgo de lactoacidosis si se coadministra con hidroclorotiazida.

Resinas colestiramina y colestipol: la absorción de hidroclorotiazida disminuye en presencia de resinas de intercambio aniónico.

Glicósidos de la digitalis: la hipokalemia o la hipomagnesemia provocadas por tiazidas favorecen la aparición de arritmia cardíaca provocada por la digitalis.

Aminas presoras (noradrenalina, entre otras): el efecto de las aminas presoras puede disminuir.

Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (tubocurarina, entre otros): el efecto de los relajantes del músculo esquelético no despolarizantes se puede potenciar por la acción de la hidroclorotiazida.

Tratamiento para la gota: puede ser necesario modificar la pauta posológica de los medicamentos uricosúricos porque la hidroclorotiazida puede elevar el nivel sérico del ácido úrico. La coadministración de tiazidas puede aumentar la incidencia de las reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

Sales de calcio: los diuréticos tiazídicos pueden elevar el nivel sérico del calcio debido a que disminuye la eliminación. Si es necesario prescribir suplementos de calcio, se

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debe monitorear el nivel sérico del calcio y modificar la dosis de calcio en consecuencia.

Otras interacciones:

El efecto hiperglucémico de los bloqueadores beta y el diazóxido puede verse aumentado por las tiazidas. Los agentes anticolinérgicos (atropina, biperideno) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida disminuyendo la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciado estomacal.

Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina. Pueden disminuir la eliminación renal de las drogas citotóxicas (ciclofosfamida, metotrexato, entre otras) y potenciar sus efectos mielosupresores.

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:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión 2018OCT16_V12**
- **Información para prescribir V_12 de 16 de octubre de 2018**

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración

Adultos

MICARDIS□ PLUS se debe tomar una vez al día. La dosis de telmisartán se puede aumentar antes de cambiar por MICARDIS□ PLUS. Se puede considerar el cambio directo de monoterapia por tratamiento de combinación a dosis fija.

- **MICARDIS□ PLUS 80/12,5 mg se puede administrar a pacientes cuya presión arterial no está suficientemente controlada con MICARDIS□ 80 mg.**
- **MICARDIS□ PLUS 80/25 mg se puede administrar a pacientes cuya presión arterial no está suficientemente controlada con MICARDIS□ PLUS 80/12,5 mg o a pacientes que fueron estabilizados con monoterapia de telmisartán y de hidroclorotiazida por separado.**

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El máximo efecto antihipertensivo generalmente se alcanza con MICARDIS[®] PLUS a las 4-8 semanas de empezado el tratamiento.

De ser necesario, MICARDIS[®] PLUS se puede administrar con otros fármacos antihipertensivos.

Tuvo buena tolerancia y efecto en pacientes tratados por hipertensión severa con telmisartán en dosis máximas de 160 mg como monoterapia y combinado con hidroclorotiazida 12,5-25 mg diarios.

MICARDIS[®] PLUS se puede tomar con la comida o sin comida.

Insuficiencia renal

MICARDIS[®] PLUS no se debe administrar a pacientes con disfunción renal grave (depuración de la creatinina [CrCl] < 30 ml/min) debido al componente hidroclorotiazida. Para esta población se prefiere administrar diuréticos de asa en lugar de tiazidas. La experiencia con pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada es escasa, pero no indicadora de efectos renales adversos y, por lo tanto, no se considera necesario modificar la dosis. Se recomienda controlar la función renal periódicamente.

Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la dosis no debe superar la de Micardis[®] PLUS 40/12,5 mg una vez por día. Micardis[®] PLUS no se recomienda para pacientes con insuficiencia hepática grave. Los diuréticos tiazídicos se deben usar con precaución en los pacientes con insuficiencia de la función hepática.

Adultos mayores

No es necesario modificar la dosis.

Niños y adolescentes

No se ha determinado la seguridad y la eficacia de Micardis[®] PLUS en los menores de 18 años.

Nuevas contraindicaciones:

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes, o a otras sustancias derivadas de las sulfonamidas (la hidroclorotiazida es un derivado de las sulfonamidas)
- Segundo y tercer trimestre de embarazo
- Lactancia
- Colestasis y obstrucción biliar
- Insuficiencia hepática grave
- Insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$)
- Hipokalemia refractaria, hipercalcemia
- La combinación de aliskireno con ieca o ara ii (micardis® plus) en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave o diabetes está contraindicada (índice de filtrado glomerular $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$).
- El uso del producto está contraindicado en caso de condiciones hereditarias raras que pueden ser incompatibles con excipientes del producto.
- Embarazo.
- Estenosis bilateral de la arteria renal

Nuevas reacciones adversas:

Embarazo:

Los antagonistas del receptor de angiotensina II no se deben administrar como tratamiento inicial durante el embarazo.

A menos que la terapia continuada con antagonistas del receptor de la angiotensina II se considere esencial, las pacientes que prevén quedar embarazadas deben cambiar por tratamientos antihipertensivos alternativos para los cuales se haya establecido el perfil de seguridad durante el embarazo. Cuando se diagnostica el embarazo, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con antagonistas del receptor de la angiotensina II y, de ser necesario, empezar un tratamiento alternativo.

Insuficiencia hepática:

MICARDIS□ PLUS no se debe administrar a pacientes con colestasis, obstrucción biliar o insuficiencia hepática grave porque el telmisartán se elimina, en su mayor parte, en la bilis. Es probable que estos pacientes tengan menor depuración hepática de telmisartán.

MICARDIS□ PLUS se debe administrar con precaución en los pacientes con insuficiencia de la función hepática o hepatopatía progresiva porque una mínima alteración del equilibrio de fluidos y electrolitos puede causar coma

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hepático. No se han hecho estudios clínicos con MICARDIS[®] PLUS en pacientes con insuficiencia hepática.

Hipertensión renovascular:

Se produce un aumento del riesgo de hipotensión arterial grave e insuficiencia renal cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un riñón funcional único son tratados con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiencia renal y trasplante de riñón:

MICARDIS[®] PLUS no se debe administrar a pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$).

No se han hecho estudios clínicos con MICARDIS[®] PLUS en pacientes con insuficiencia renal grave o con trasplante reciente de riñón. La experiencia con pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada es escasa; por lo tanto, se recomienda controlar periódicamente los valores séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. Puede presentarse azotemia relacionada con el tipo de diurético tiazídico en los pacientes con insuficiencia de la función renal.

Reducción del volumen intravascular:

En los pacientes que presentan disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma debido a tratamiento diurético intensivo, dieta restringida en sal, diarrea o vómitos, pueden presentarse síntomas de hipotensión arterial, especialmente después de la primera dosis. Estos trastornos se deben corregir antes de empezar el tratamiento con MICARDIS[®] PLUS.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona:

Se han descrito cambios en la función renal (incluyendo la insuficiencia renal aguda) en individuos con sensibilidad como resultado de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, especialmente si se combinan fármacos que afectan este sistema. El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, por agregado de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina II o aliskiren, el inhibidor directo de renina, a un antagonista del receptor de angiotensina II) se debe limitar a cada caso, con monitoreo de la función renal.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otros trastornos con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona:
En los pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, como la estenosis de la arteria renal), el tratamiento con fármacos que afectan este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, hiperazotemia, oliguria, o insuficiencia renal aguda poco frecuente.

Aldosteronismo primario:

El paciente con aldosteronismo primario generalmente no responde a los medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina - angiotensina. Por ello, en este caso no se recomienda la administración de MICARDIS[®] PLUS.

Estenosis aórtica y de válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva:

En estos casos, y de la misma manera en que se actúa con otros vasodilatadores, se indica especial precaución con el paciente que tiene estos trastornos.

Efectos metabólicos y endocrinológicos:

El tratamiento con tiazidas puede afectar la tolerancia a la glucosa. En el paciente diabético, puede ser necesario modificar la pauta posológica de insulina o de los agentes hipoglucémicos orales. La diabetes mellitus latente puede manifestarse durante el tratamiento con tiazidas.

Se relacionó el aumento de colesterol y triglicéridos con el tratamiento diurético con tiazidas, pero no se informaron efectos, o se informaron efectos ínfimos, con la administración de la dosis de 12,5 mg que contiene MICARDIS[®] PLUS.

En algunos pacientes tratados con tiazidas puede presentarse hiperuricemia o precipitarse una gota franca.

Desequilibrio electrolítico:

En todo paciente tratado con diuréticos se debe determinar periódicamente el nivel de electrolitos en suero a intervalos apropiados.

Las tiazidas, con la hidroclorotiazida incluida, pueden causar desequilibrio de fluidos y electrolitos (hipokalemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



signos que advierten el desequilibrio son sequedad de boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales, como náusea y vómitos.

Si bien puede aparecer hipokalemia por la administración de diuréticos tiazídicos, el tratamiento concurrente con telmisartán puede disminuirla. El riesgo es mayor en los pacientes con cirrosis hepática, con diuresis intensa, en los que tienen bajo nivel de electrolitos y en los que reciben tratamiento concomitante con corticoesteroides o ACTH (corticotropina). Al contrario, el antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT1) por el componente telmisartán de MICARDIS[®] PLUS puede producir hiperkalemia. Si bien no se ha documentado ningún caso de hiperkalemia clínicamente significativo con la administración de MICARDIS[®] PLUS, entre los factores de riesgo hay que mencionar insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus. Los diuréticos que ahorran potasio, los suplementos de potasio y los sustitutos potásicos de la sal se deben coadministrar con precaución con Micardis[®] PLUS.

No se han informado indicios de reducción o prevención de la hiponatremia por la acción de Micardis[®] PLUS. Por lo general, la carencia de cloruros es leve y no necesita tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la eliminación de calcio en la orina y provocar un aumento leve e intermitente del calcio en suero sin trastornos evidentes del metabolismo del calcio. La hipercalcemia marcada puede indicar un hiperparatiroidismo oculto. La administración de tiazidas se debe interrumpir antes de hacer pruebas de la función paratiroidea.

Se ha demostrado que las tiazidas aumentan la eliminación de magnesio en la orina, lo que puede causar hipomagnesemia.

Diabetes mellitus:

En los pacientes diabéticos que, además, tienen riesgo cardiovascular, es decir, con diabetes mellitus y enfermedad coronaria (EC), el riesgo de infarto de miocardio mortal y muerte cardiovascular imprevista puede aumentar con el tratamiento con agentes hipotensivos, como los bloqueadores del receptor de angiotensina II (BRA) o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). En el paciente con diabetes mellitus, la EC puede ser

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



asintomática y sin diagnóstico. Al paciente con diabetes mellitus se le deben hacer evaluaciones de diagnóstico adecuadas, por ej., pruebas de esfuerzo con estrés, para detectar y tratar la AC en forma correcta antes de empezar el tratamiento con MICARDIS PLUS® [14, 15].

Otros:

Como ocurre con cualquier agente antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión sanguínea en el paciente con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica podría provocar infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

General:

Se puede presentar reacción de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida en el paciente con o sin antecedentes de alergia o de asma bronquial, pero es más probable que se presente en el paciente con tales antecedentes.

Se han informado casos de exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico con la administración de diuréticos tiazídicos.

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado:

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrática con miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas pueden ser marcada reducción de la agudeza visual o dolor de ojos y, por lo general, se presentan a las pocas horas o a las semanas de haber empezado a tomar el fármaco. El glaucoma agudo de ángulo cerrado sin tratamiento puede causar la pérdida permanente de la vista. El tratamiento primario consiste en interrumpir la administración de la hidroclorotiazida lo antes posible. Si la presión intraocular no se puede controlar, probablemente será necesario considerar el tratamiento clínico o quirúrgico inmediato. Los factores de riesgo de glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden ser antecedentes de alergia a las sulfonamidas o la penicilina.

Cáncer de piel no melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CCE)] con la

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de Cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con hidroclorotiazida del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa.

Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias.

Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

Uso en poblaciones específicas

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Telmisartán:

No se recomienda el uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo, y el tratamiento no se debe empezar durante el embarazo. El tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II se debe interrumpir de inmediato al conocer el diagnóstico de embarazo; de ser posible, se debe administrar un tratamiento alternativo.

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II están contraindicados en el segundo y tercer trimestre de embarazo.

Los estudios preclínicos con telmisartán no indicaron efecto teratógico, pero demostraron efectos fetotóxicos.

Está demostrado que la exposición a los antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo provoca fetotoxicidad en humanos (disminución de la función renal, oligohidramnios,

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperkalemia).

A menos que la continuación del tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II se considere imprescindible, la paciente que prevé quedar embarazada debe cambiar por un tratamiento antihipertensivo alternativo para el cual se haya establecido el perfil de seguridad durante el embarazo.

Si se hubiera producido exposición a los antagonistas de los receptores de la angiotensina II a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una ecografía de control de la función renal y del cráneo.

En los niños cuyas madres han tomado antagonistas de los receptores de la angiotensina II se debe controlar la hipotensión periódicamente.

Hidroclorotiazida:

La experiencia acumulada con hidroclorotiazida en el embarazo es escasa, especialmente durante el primer trimestre.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Considerando el mecanismo de acción farmacológico de la hidroclorotiazida, la administración durante el segundo y el tercer trimestre puede comprometer la perfusión fetoplacentaria y tener efectos en el feto y el recién nacido, por ej., ictericia, alteración del equilibrio electrolítico, trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no se debe administrar para el tratamiento de edema gestacional, hipertensión gestacional y preeclampsia debido al riesgo de policitemia y de hipoperfusión placentaria sin beneficios para el curso de la enfermedad.

Tampoco se debe administrar para el tratamiento de la hipertensión esencial en embarazadas, salvo para los casos en los que no se puede sustituir con otro tratamiento.

Lactancia

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Micardis[®] PLUS está contraindicado durante la lactancia. No hay información sobre la eliminación de telmisartán en la leche materna humana. Los estudios preclínicos han demostrado que telmisartán se elimina en la leche materna.

Las tiazidas están presentes en la leche humana y pueden inhibir la lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre la fertilidad en humanos. En estudios preclínicos no se han observado efectos de telmisartán e hidroclorotiazida en la fertilidad de machos y hembras.

Efectos en la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos en la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los tratamientos antihipertensivos pueden causar mareo o somnolencia.

Nuevas interacciones: Interacciones

Se ha informado casos de aumento reversible de la concentración sérica de litio y de mayor toxicidad durante la administración concomitante de litio e IECA, y también de antagonistas de los receptores de la angiotensina II, lo que incluye el telmisartán. Además, la eliminación del litio vía renal disminuye con la administración de tiazidas, de manera que el riesgo de toxicidad por litio podría aumentar con MICARDIS[®] PLUS. La administración concomitante de litio y MICARDIS[®] PLUS debe ser controlada por el médico, así como el nivel sérico de litio durante el tratamiento conjunto.

El efecto reductor del nivel de potasio que tiene la hidroclorotiazida es atenuado por el efecto ahorrativo de potasio que tiene el telmisartán. Sin embargo, se podría prever que este efecto de la hidroclorotiazida en el potasio sérico fuera potenciado por otros fármacos relacionados con pérdida de potasio e hipokalemia (por ej., otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, ácido salicílico y sus derivados).

Si se deben coadministrar estos fármacos con MICARDIS[®] PLUS, se recomienda monitorear el nivel de potasio en plasma.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al contrario, según la experiencia con otros fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina, la coadministración de diuréticos que ahorran potasio, suplementos de potasio, sustitutos potásicos de la sal u otros fármacos que pueden aumentar el nivel de potasio en suero (por ej., heparina sódica) puede aumentar el nivel de potasio sérico.

Si se deben coadministrar estos fármacos con MICARDIS[®] PLUS, se recomienda monitorear el nivel de potasio en plasma.

Se recomienda monitorear el nivel de potasio en suero periódicamente cuando se administra MICARDIS[®] PLUS con fármacos afectados por los niveles anómalos de potasio en suero, como los glucósidos de la digitalis, los agentes antiarrítmicos y los fármacos que causan taquicardia ventricular tipo torsades de pointes.

El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), entre ellos, el ASA en dosis antiinflamatoria, los inhibidores de la COX-2 y los AINE no selectivos, puede causar insuficiencia renal aguda en pacientes deshidratado. Los compuestos que actúan en el sistema renina-angiotensina, como el telmisartán, pueden tener efectos sinérgicos. El paciente que recibe AINE y MICARDIS[®] PLUS debe ser correctamente hidratado y se le debe monitorear la función renal al empezar el tratamiento combinado. La coadministración de AINE puede disminuir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de las tiazidas en algunos pacientes .

El telmisartán puede aumentar el efecto hipotensivo de otros agentes antihipertensivos.

La coadministración de telmisartán no causó una interacción clínicamente significativa con digoxina, warfarina, hidroclorotiazida, glibenclamida, ibuprofeno, paracetamol, simvastatina y amlodipina. Se observó un aumento del 20 % en la concentración mínima media de la digoxina en plasma (39 % en un solo caso); se debe controlar periódicamente el nivel de digoxina en plasma.

En un estudio, la coadministración de telmisartán y ramipril aumentó hasta 2,5 veces el AUC₀₋₂₄ y la C_{máx} de ramipril y ramiprilato. La relevancia clínica de esta observación es aún desconocida.

Administrados en forma concurrente, los siguientes agentes pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos:

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Alcohol, barbitúricos o narcóticos: pueden potenciar la hipotensión ortostática.
Antidiabéticos (orales e insulinas): puede ser necesario modificar la pauta posológica del antidiabético.

Metformina: riesgo de lactoacidosis si se coadministra con hidroclorotiazida.

Resinas colestiramina y colestipol: la absorción de hidroclorotiazida disminuye en presencia de resinas de intercambio aniónico.

Glicósidos de la digitalis: la hipokalemia o la hipomagnesemia provocadas por tiazidas favorecen la aparición de arritmia cardíaca provocada por la digitalis.

Aminas presoras (noradrenalina, entre otras): el efecto de las aminas presoras puede disminuir.

Relajantes del músculo esquelético no despolarizantes (tubocurarina, entre otros): el efecto de los relajantes del músculo esquelético no despolarizantes se puede potenciar por la acción de la hidroclorotiazida.

Tratamiento para la gota: puede ser necesario modificar la pauta posológica de los medicamentos uricosúricos porque la hidroclorotiazida puede elevar el nivel sérico del ácido úrico. La coadministración de tiazidas puede aumentar la incidencia de las reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

Sales de calcio: los diuréticos tiazídicos pueden elevar el nivel sérico del calcio debido a que disminuye la eliminación. Si es necesario prescribir suplementos de calcio, se debe monitorear el nivel sérico del calcio y modificar la dosis de calcio en consecuencia.

Otras interacciones:

El efecto hiperglucémico de los bloqueadores beta y el diazóxido puede verse aumentado por las tiazidas. Los agentes anticolinérgicos (atropina, biperideno) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazida disminuyendo la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciado estomacal. Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina. Pueden disminuir la eliminación renal de las drogas citotóxicas (ciclofosfamida, metotrexato, entre otras) y potenciar sus efectos mielosupresores.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

3.1.9.16 JARDIANCE DUO® 5 mg/850 mg
JARDIANCE DUO® 12.5 mg/850 mg
JARDIANCE DUO® 5 mg/1000 mg
JARDIANCE DUO® 12.5 mg/1000 mg

Expediente : 20081680 / 20101206 / 20101181 / 20101182

Radicado : 20181125808 / 20181248745 / 20181125811 / 20181248749 /
20181125813 / 20181248752 / 20181125817 / 20181248755

Fecha : 04/12/2018

Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 5mg de Empaglifozina + 850mg de Clorhidrato de Metformina

Cada tableta recubierta contiene 12.5mg de Empaglifozina + 850mg de Clorhidrato de Metformina

Cada tableta recubierta contiene 5mg de Empaglifozina + 1000mg de Clorhidrato de Metformina

Cada tableta recubierta contiene 12.5mg de Empaglifozina + 1000mg de Clorhidrato de Metformina

Forma farmacéutica:

Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Jardiance duo® está indicado como tratamiento complementario de un régimen de dieta y ejercicio físico para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 - en los que no se logra un control adecuado con metformina - en los que no se logra un control adecuado con metformina en combinación con otros hipoglucemiantes, incluida la insulina - que ya están recibiendo tratamiento con empagliflozina y metformina coadministradas como comprimidos con cada fármaco por separado

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los principios activos empagliflozina y/o metformina, o a cualquiera de los excipientes - cetoacidosis diabética - precoma diabético - insuficiencia renal o disfunción renal (depuración de creatinina < 60 ml/min) - cuadros agudos con el potencial de alterar la función renal, como ser: deshidratación, infección severa, shock, administración intravascular de medios de

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



contraste yodados -afección aguda o crónica que podría provocar hipoxia de tejidos, como ser: insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock
precauciones: acidosis láctica: la acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero seria (con elevada tasa de mortalidad si no se trata rápidamente) que puede producirse como consecuencia de la acumulación de clorhidrato de metformina. Los casos de acidosis láctica informados en pacientes tratados con clorhidrato de metformina se han producido principalmente en pacientes diabéticos con un grado importante de insuficiencia renal. La incidencia de acidosis láctica puede, y debe, reducirse tomando en consideración también otros factores de riesgo asociados, como un control deficiente de la diabetes, cetosis, ayuno prolongado, ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier trastorno asociado con hipoxia. Diagnóstico: el riesgo de acidosis láctica debe ser tomado en consideración en el caso de observarse signos inespecíficos tales como calambres musculares en combinación con trastornos digestivos como dolor abdominal y astenia severa. La acidosis láctica se caracteriza por una disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia, seguidos de coma. Los parámetros diagnósticos de laboratorio son descenso de los valores de ph sanguíneo, niveles plasmáticos de lactato superiores a 5 mmol/l y aumento del anión gap y del cociente lactato/piruvato. Ante una sospecha de acidosis metabólica, debe suspenderse el tratamiento y debe procederse a la hospitalización sin demora del paciente. Función renal: dado que el clorhidrato de metformina es excretado por los riñones, es necesario determinar los niveles de creatinina sérica antes de iniciar el tratamiento, y posteriormente a intervalos regulares durante el mismo: - como mínimo una vez al año en los pacientes con función renal normal - como mínimo entre dos y cuatro veces al año en los pacientes con valores de creatinina sérica ubicados en el límite superior del rango normal y en los pacientes de edad avanzada el deterioro de la función renal en los pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomático. Debe tenerse especial precaución en los casos en que podría producirse un deterioro de la función renal, por ejemplo, al iniciar un tratamiento antihipertensivo o un tratamiento diurético, y al iniciar una terapia con un antiinflamatorio no esteroide. Pacientes de edad avanzada: los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un riesgo incrementado de depleción de volumen; por lo tanto, jardiance duo debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad o más es limitada. No se recomienda el inicio del tratamiento en dicha población. En vista de que la metformina se excreta por vía renal, y los pacientes de edad avanzada tienen una tendencia hacia un deterioro de la función renal, debe efectuarse un control periódico de la función renal en los pacientes de edad avanzada que reciban tratamiento con jardiance duo. Uso en pacientes con riesgo de depleción de volumen: sobre la base del modo de acción de los inhibidores de la sglT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como ser pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad o más. En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. Ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. Ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporaria del tratamiento hasta que se corrija la pérdida de líquidos. Infecciones de las vías urinarias: la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informada como un evento adverso fue más alta en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg más metformina en comparación con la observada en el caso de los pacientes tratados con placebo más metformina o empagliflozina 25 mg más metformina. Las infecciones de las vías urinarias complicadas (p. Ej., pielonefritis o urosepticemia) se produjeron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos que recibieron placebo. No obstante ello, debe considerarse la interrupción temporaria del tratamiento en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias. Administración de un medio de contraste yodado: dado que la administración intravascular de materiales de contraste yodados en los estudios radiológicos puede conducir a una insuficiencia renal, el tratamiento debe suspenderse con anterioridad a estas pruebas, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir 48 horas antes de reanudarlo, únicamente después de que se haya reevaluado la función normal y se haya comprobado que la misma es normal. Cirugía: debido al componente metformina de este producto, jardiance duo debe suspenderse 48 horas antes de la realización de una cirugía programada con anestesia general, raquídea o peridural. El tratamiento podrá reiniciarse luego de que haya transcurrido un mínimo de 48 horas desde la cirugía o la reanudación de la alimentación por boca, y únicamente tras haber constatado que la función renal sea normal. Advertencias: generalidades: jardiance duo no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1. Embarazo: los datos que existen sobre el uso de jardiance duo o de sus componentes individuales en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios preclínicos realizados con empagliflozina sola no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que se refiere a la toxicidad para la reproducción. Los estudios en animales efectuados con la combinación de empagliflozina y metformina o con metformina sola han indicado toxicidad reproductiva para el caso de las dosis altas de metformina únicamente. Como medida precautoria, se recomienda evitar el uso de jardiance duo durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lactancia: la metformina se excreta en la leche materna en los seres humanos. No se observó ningún efecto adverso en los neonatos/lactantes alimentados con leche materna. Se desconoce si la empagliflozina se excreta en la leche humana. Los datos preclínicos disponibles obtenidos en animales han indicado la excreción de empagliflozina en la leche. No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes humanos. Se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con jardiance duo. **Fertilidad:** no se han llevado a cabo estudios sobre el efecto de jardiance duo o sus componentes individuales sobre la fertilidad en los seres humanos los estudios en animales efectuados con los componentes individuales no indican efectos nocivos directos ni indirectos en lo que a la fertilidad se refiere.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta a los Autos No. 2018012398, 2018012407, 2018012405, 2018012403 emitidos mediante Acta No. 26 de 2018, numeral 3.1.9.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir V_13 del 19 de octubre de 2018
- Inserto 2018OCT19_V13

Nueva dosificación:
Posología y administración

Adultos con función renal normal (tasa de filtración glomerular [TFG] ≥ 90 ml/min)
La posología debe individualizarse en función del régimen actual del paciente, la eficacia y la tolerabilidad. La dosis diaria máxima recomendada de Jardiance DUO es de 25 mg de empagliflozina y 2000 mg de metformina.

- En los pacientes en los que no se logra un control adecuado con metformina sola o en combinación con otros productos, entre ellos insulina, la dosis inicial recomendada de Jardiance DUO debe aportar empagliflozina en dosis de 5 mg administradas dos veces al día (dosis diaria total de 10 mg) y una dosis de metformina que sea similar a la que ya está recibiendo el paciente. En los

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes que toleran una dosis diaria total de empagliflozina de 10 mg, puede aumentarse a una dosis diaria total de empagliflozina de 25 mg.

- Los pacientes que ya estén siendo tratados con empagliflozina deben continuar recibiendo la misma dosis diaria de empagliflozina.
- Los pacientes que pasen de un régimen de comprimidos separados de empagliflozina (dosis diaria total de 10 mg o 25 mg) y de metformina a un régimen de JARDIANCE DUO deben recibir la misma dosis diaria de empagliflozina y de metformina que ya estén recibiendo, o la dosis de metformina lo más cercana posible que sea terapéuticamente adecuada.
-
- Cuando Jardiance DUO se usa en combinación con una sulfonilurea y/o con insulina, puede ser necesario el uso de una dosis menor de la sulfonilurea y/o de la insulina para reducir el riesgo de que se produzca un cuadro de hipoglucemia.
-

La dosis recomendada es un comprimido dos veces al día.

Para las diferentes dosis de metformina, Jardiance DUO se encuentra disponible en las concentraciones de 5 mg de empagliflozina más 500 mg, 850 mg o 1000 mg de clorhidrato de metformina o bien 12,5 mg de empagliflozina más 500 mg, 850 mg o 1000 mg de clorhidrato de metformina.

Jardiance DUO debe tomarse junto con las comidas para reducir los efectos gastrointestinales indeseables asociados con metformina.

Insuficiencia renal

No se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve.

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y al menos una vez al año a partir de entonces. En los pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses.

Tabla 1 Posología para pacientes con insuficiencia renal*

TFGe ml/min	Metformina	Empagliflozina
60 – 89	La dosis diaria máxima es de 3000 mg.* Se puede considerar la reducción de la	La dosis diaria máxima es de 25 mg. No se requiere un ajuste de la dosis.

Acta No. 06 de 2019 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	dosis en relación al deterioro de la función renal	
45 – 59	La dosis diaria máxima es de 2000 mg. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	No se requiere un ajuste de la dosis.
30 – 44	La dosis diaria máxima es de 1000 mg.* La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.	No se requiere un ajuste de la dosis.
<30	El uso de metformina está contraindicado.	No se recomienda el uso de empagliflozina

*Si no se dispone de la dosis adecuada de Jardiance DUO, se deben utilizar los monocomponentes individuales en lugar de la combinación a dosis fija.

Dosis omitidas

Si el paciente olvida una dosis, deberá tomarla tan pronto como lo recuerde. Sin embargo, no debe tomar una dosis doble en una misma toma. Si ese fuera el caso, deberá omitir la dosis olvidada.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de Jardiance DUO en menores de 18 años de edad, dada la falta de datos respecto de su seguridad y eficacia.

Nuevas contraindicaciones:

Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier)

Riesgo de urosepsis, pielonefritis y gangrena de Fournier (fascitis necrotizante genital, perineal y perianal).

Se han informado casos posteriores a la comercialización de fascitis necrotizante del perineo (también denominada “gangrena de Fournier”), en hombres y mujeres con diabetes melitus tratados con inhibidores del SGLT2, como por ejemplo

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



empagliflozina. Es una infección necrotizante rara pero seria y puede ser letal. Los casos serios han evolucionado con internación, intervenciones quirúrgicas múltiples y muerte.

Se debe descartar el diagnóstico de fascitis necrotizante en pacientes tratados con Jardiance® DUO que refieran dolor o molestias, eritema e inflamación en la zona genital o del perineo, fiebre, malestar general. En caso de que se sospeche dicho diagnóstico, la administración de Jardiance se debe discontinuar y se debe instituir un tratamiento de inmediato (incluso antibióticos de amplio espectro e intervención quirúrgica).

Nuevas reacciones adversas:

Efectos secundarios

Un total de 12245 pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados en el marco de estudios clínicos para evaluar la seguridad de la combinación de empagliflozina más metformina, de los cuales 8199 fueron tratados con la combinación de empagliflozina más metformina, ya sea sola o sumada a una sulfonilurea, a pioglitazona, a inhibidores de la DPP4 o a insulina. En estos estudios, 2910 pacientes recibieron tratamiento con empagliflozina 10 mg más metformina y 3699 pacientes recibieron tratamiento con empagliflozina 25 mg más metformina durante al menos 24 semanas y 2151 o 2807 pacientes durante un mínimo de 76 semanas.

El perfil de seguridad global de empagliflozina más metformina en los pacientes reclutados en el estudio EMPA-REG OUTCOME® fue similar al perfil de seguridad previamente conocido.

Los estudios de diseño doble ciego, comparativos con placebo de 18 a 24 semanas de exposición incluyeron 3456 pacientes, de los cuales 1271 fueron tratados con empagliflozina 10 mg más metformina y 1259 fueron tratados con empagliflozina 25 mg más metformina.

El evento adverso informado con mayor frecuencia en los estudios clínicos fue la hipoglucemia, el cual dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los respectivos estudios.

No se identificó ningún efecto secundario adicional en los estudios clínicos realizados con empagliflozina más metformina en comparación con los efectos secundarios de los componentes individuales.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 2 Efectos secundarios informados en pacientes que recibieron monoterapia de empagliflozina o tratamiento combinado de empagliflozina y metformina en estudios doble ciego, comparativos con placebo de hasta 24 semanas de duración (independientemente de la relación causal informada por el investigador), y efectos secundarios derivados de la experiencia posterior a la comercialización con monoterapia de empagliflozina o tratamiento combinado de empagliflozina y metformina, clasificados por sistema y órgano (SOC) del MedDRA y por término preferente del MedDRA

	Empagliflozina y metformina
Clasificación por sistema y órgano	Efectos secundarios
Infecciones e infestaciones	Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales ^{1, 2} Infección de las vías urinarias ^{1, 2} (incluso pielonefritis y urosepsis) ⁶
Trastornos gastrointestinales ⁵	Náuseas ³ Vómitos ³ Diarrea ³ Dolor abdominal ³ Pérdida de apetito ³
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina) ¹ Acidosis láctica ³ Disminución de la absorción de vitamina B12 ^{3, 4} Cetoacidosis ⁶
Trastornos hepatobiliares	Valores anómalos en las pruebas de función hepática ³ , Hepatitis ³
Trastornos del sistema nervioso	Alteración del sentido del gusto ³
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito ^{2,3} Reacciones alérgicas cutáneas (p. ej. exantema ⁶ , urticaria ^{3, 6} , eritema ³) Angioedema ^{2,6}
Trastornos vasculares	Depleción de volumen ^{1,2}
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la micción ^{1,2} Disuria ²

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Sed ²
Investigaciones	Disminución de la tasa de filtración glomerular ¹ Aumento de la creatinina en sangre ¹ Aumento del hematocrito ^{2,7} Aumento de lípidos en suero ^{2,7}

¹ Véanse las subsecciones siguientes para obtener información adicional.

² Efectos secundarios identificados de la monoterapia de empagliflozina.

³ Efectos secundarios identificados, sobre la base del SmPC de metformina para la UE

⁴ El tratamiento prolongado con metformina se ha asociado con una disminución de la absorción de vitamina B12, lo cual podría dar lugar a una deficiencia de vitamina B12 clínicamente significativa (p. ej., anemia megaloblástica).

⁵ Los síntomas gastrointestinales como las náuseas, los vómitos, la diarrea, el dolor abdominal y la falta de apetito se producen con mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos.

⁶ Efectos secundarios identificados a partir de la experiencia posterior a la comercialización

⁷ Véase la sección de estudios clínicos para obtener información adicional

Nuevas interacciones:

Empagliflozina

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

El efecto de empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y los diuréticos del asa, y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión. [14]

Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por ende, puede requerirse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se los utiliza en combinación con empagliflozina (véanse las secciones Posología y administración y Reacciones adversas). [15, 16]

Interferencia con el Ensayo de 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el ensayo 1,5-AG, dado que las mediciones de 1,5-AG no son fiables para la evaluación del control glucémico en



pacientes que reciben inhibidores de SGLT-2. Se deben utilizar métodos alternativos para el monitoreo del control glucémico. [17]

Interacciones farmacocinéticas

Evaluación in vitro de las interacciones medicamentosas

La sustancia empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450. [18-22]. Los datos obtenidos in vitro sugieren que la principal vía metabólica de empagliflozina en los seres humanos es su glucuronidación a través de las uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7. [23, 24] Empagliflozina no inhibe la UGT1A1, la UGT1A3, la UGT1A8, la UGT1A9 o la UGT2B7. [24-26] En las dosis terapéuticas, el potencial de que empagliflozina inactive o inhiba de manera reversible las principales isoformas del CYP450 o la UGT1A1 es remota. [18, 20-22] Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones medicamentosas de las principales isoformas del CYP450 y de la UGT con empagliflozina y los sustratos de estas enzimas administrados en forma concomitante.

Empagliflozina es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp) y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), pero no inhibe estos transportadores de eflujo en las dosis terapéuticas [27]. Con base en estudios in vitro, se considera improbable que empagliflozina tenga alguna interacción con los fármacos que son sustratos de la P-gp. Empagliflozina es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2. [28] Empagliflozina no inhibe ninguno de estos transportadores de captación humanos en las concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones medicamentosas con los sustratos de estos transportadores de captación. [29]

Evaluación in vivo de las interacciones medicamentosas

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se coadministró empagliflozina junto con otros medicamentos de uso común. Sobre la base de los resultados de los estudios de farmacocinética, no es necesario ningún ajuste de la dosis de empagliflozina cuando este fármaco se coadministra con medicamentos comúnmente prescritos.

La farmacocinética de empagliflozina fue similar con y sin la coadministración de glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina en voluntarios sanos y con o sin la coadministración de torasemida e hidroclorotiazida en pacientes con DM2. Se observó un incremento de la exposición total (AUC) de empagliflozina luego de la coadministración con gemfibrozil (59%),

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



rifampicina (35%) o probenecid (53%). Estos cambios no fueron considerados clínicamente significativos. [14, 30-40]

La sustancia empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, digoxina, ramipril, simvastatina, hidroclorotiazida, torasemida ni anticonceptivos orales cuando se coadministró en voluntarios sanos. [14, 30-35, 37, 40-43]

Metformina [2]

Uso concomitante no recomendado.

Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, particularmente en presencia de factores como ayuno, malnutrición o insuficiencia hepática.

Medios de contraste yodados

La administración de JARDIANCE® DUO debe interrumpirse con anterioridad al procedimiento de diagnóstico por imágenes, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir como mínimo 48 horas antes de reanudarlo, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable (véanse las secciones Posología y Advertencias y precauciones especiales).

Combinaciones que requieren precauciones de uso

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINE, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicie un tratamiento con estos productos o se usen en combinación con metformina, es necesario un monitoreo estricto de la función renal.

Transportadores de cationes orgánicos (OCT)

La sustancia metformina es un sustrato de ambos transportadores OCT1 y OCT2. La coadministración de metformina con [44]:

- Inhibidores del OCT1 (como verapamilo) pueden reducir la eficacia de metformina;



- Inductores del OCT1 (como rifampicina) pueden aumentar la absorción gastrointestinal y la eficacia de metformina;
- Inhibidores del OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, ranolazina, Trimetoprima, vandetanib, isavuconazol) pueden disminuir la eliminación renal de metformina y, por lo tanto, conducir a un aumento de la concentración plasmática de metformina;
- Inhibidores del OCT1 y del OCT2 (como crizotinib, olaparib) pueden alterar la eficacia y la eliminación renal de metformina.

Por lo tanto, se recomienda precaución, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando estos fármacos son coadministrados con metformina, ya que la concentración plasmática de metformina puede aumentar. Si es necesario, se puede considerar el ajuste de la dosis de metformina, ya que los inhibidores / inductores de los OCT pueden alterar la eficacia de metformina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta al concepto del Acta No. 26 de 2018 SEM, numeral 3.1.9.3., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la modificación de contraindicaciones, por cuanto el interesado no allega evidencia clínica que sustente la modificación.

La Sala recomienda aprobar las siguientes modificaciones:

Interacciones:

Empagliflozina

Interacciones farmacodinámicas

Diuréticos

El efecto de empagliflozina puede sumarse al efecto diurético de los diuréticos tiazídicos y los diuréticos del asa, y puede incrementar el riesgo de deshidratación e hipotensión.

Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por ende, puede requerirse una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia cuando se los utiliza en combinación con empagliflozina.

Interferencia con el Ensayo de 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomienda el monitoreo del control glucémico con el ensayo 1,5-AG, dado que las mediciones de 1,5-AG no son fiables para la evaluación del control glucémico en pacientes que reciben inhibidores de SGLT-2. Se deben utilizar métodos alternativos para el monitoreo del control glucémico.

Interacciones farmacocinéticas

Evaluación in vitro de las interacciones medicamentosas

La sustancia empagliflozina no inhibe, inactiva ni induce las isoformas del CYP450.

Los datos obtenidos *in vitro* sugieren que la principal vía metabólica de empagliflozina en los seres humanos es su glucuronidación a través de las uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferasas UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 y UGT2B7. Empagliflozina no inhibe la UGT1A1, la UGT1A3, la UGT1A8, la UGT1A9 o la UGT2B7. [24-26] En las dosis terapéuticas, el potencial de que empagliflozina inactive o inhiba de manera reversible las principales isoformas del CYP450 o la UGT1A1 es remota. [18, 20-22] Por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones medicamentosas de las principales isoformas del CYP450 y de la UGT con empagliflozina y los sustratos de estas enzimas administrados en forma concomitante.

Empagliflozina es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp) y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP), pero no inhibe estos transportadores de eflujo en las dosis terapéuticas.

Con base en estudios *in vitro*, se considera improbable que empagliflozina tenga alguna interacción con los fármacos que son sustratos de la P-gp. Empagliflozina es un sustrato de los transportadores de captación humanos OAT3, OATP1B1 y OATP1B3, pero no de OAT1 y OCT2.

Empagliflozina no inhibe ninguno de estos transportadores de captación humanos en las concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes y, por lo tanto, se considera improbable que se produzcan interacciones medicamentosas con los sustratos de estos transportadores de captación.

Evaluación in vivo de las interacciones medicamentosas

No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se coadministró empagliflozina junto con otros medicamentos de uso común. Sobre la base de los resultados de los estudios de farmacocinética, no es necesario ningún ajuste de la dosis de empagliflozina cuando este fármaco se coadministra con medicamentos comúnmente prescritos.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La farmacocinética de empagliflozina fue similar con y sin la coadministración de glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, verapamilo, ramipril, simvastatina en voluntarios sanos y con o sin la coadministración de torasemida e hidroclorotiazida en pacientes con DMT2.

Se observó un incremento de la exposición total (AUC) de empagliflozina luego de la coadministración con gemfibrozil (59%), rifampicina (35%) o probenecid (53%). Estos cambios no fueron considerados clínicamente significativos.

La sustancia empagliflozina no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de glimepirida, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, warfarina, digoxina, ramipril, simvastatina, hidroclorotiazida, torasemida ni anticonceptivos orales cuando se coadministró en voluntarios sanos.

Metformina

Uso concomitante no recomendado.

Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, particularmente en presencia de factores como ayuno, malnutrición o insuficiencia hepática.

Medios de contraste yodados

La administración de JARDIANCE® DUO debe interrumpirse con anterioridad al procedimiento de diagnóstico por imágenes, o al momento de su realización, y deben dejarse transcurrir como mínimo 48 horas antes de reanudarlo, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es.

Combinaciones que requieren precauciones de uso

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINE, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicie un tratamiento con estos productos o se usen en combinación con metformina, es necesario un monitoreo estricto de la función renal.

Transportadores de cationes orgánicos (OCT)

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La sustancia metformina es un sustrato de ambos transportadores OCT1 y OCT2. La

coadministración de metformina con:

- ☐ inhibidores del OCT1 (como verapamilo) pueden reducir la eficacia de metformina;
- ☐ inductores del OCT1 (como rifampicina) pueden aumentar la absorción gastrointestinal y la eficacia de metformina;
- ☐ inhibidores del OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprima, vandetanib, isavuconazol) pueden disminuir la eliminación renal de metformina y, por lo tanto, conducir a un aumento de la concentración plasmática de metformina;
- ☐ inhibidores del OCT1 y del OCT2 (como crizotinib, olaparib) pueden alterar la eficacia y la eliminación renal de metformina.

Por lo tanto, se recomienda precaución, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando estos fármacos son coadministrados con metformina, ya que la concentración plasmática de metformina puede aumentar. Si es necesario, se puede considerar el ajuste de la dosis de metformina, ya que los inhibidores / inductores de los OCT pueden alterar la eficacia de metformina.

Nuevas reacciones adversas:

Un total de 12245 pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados en el marco de estudios clínicos para evaluar la seguridad de la combinación de empagliflozina más metformina, de los cuales 8199 fueron tratados con la combinación de empagliflozina más metformina, ya sea sola o sumada a una sulfonilurea, a pioglitazona, a inhibidores de la DPP4 o a insulina. En estos estudios, 2910 pacientes recibieron tratamiento con empagliflozina 10 mg más metformina y 3699 pacientes recibieron tratamiento con empagliflozina 25 mg más metformina durante al menos 24 semanas y 2151 o 2807 pacientes durante un mínimo de 76 semanas.

El perfil de seguridad global de empagliflozina más metformina en los pacientes reclutados en el estudio EMPA-REG OUTCOME® fue similar al perfil de seguridad previamente conocido.

Los estudios de diseño doble ciego, comparativos con placebo de 18 a 24 semanas de exposición incluyeron 3456 pacientes, de los cuales 1271 fueron

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

tratados con empagliflozina 10 mg más metformina y 1259 fueron tratados con empagliflozina 25 mg más metformina.

El evento adverso informado con mayor frecuencia en los estudios clínicos fue la hipoglucemia, el cual dependió del tipo de tratamiento de base utilizado en los respectivos estudios.

No se identificó ninguna reacción adversa adicional en los estudios clínicos realizados con empagliflozina más metformina en comparación con las reacciones adversas de los componentes individuales.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





Tabla 2 Reacciones adversas informadas en pacientes que recibieron monoterapia de empagliflozina o tratamiento combinado de empagliflozina y metformina en estudios doble ciego, comparativos con placebo de hasta 24 semanas de duración (independientemente de la relación causal informada por el investigador), y reacciones adversas derivadas de la experiencia posterior a la comercialización con monoterapia de empagliflozina o tratamiento combinado de empagliflozina y metformina, clasificados por sistema y órgano (SOC) del MedDRA y por término preferente del MedDRA [46, 47]

	<u>Empagliflozina y metformina</u>
<u>Clasificación por sistema y órgano</u>	<u>Reacciones adversas</u>
Infecciones e infestaciones	Moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones genitales ^{1, 2} Infección de las vías urinarias ^{1, 2} (incluso pielonefritis y urosepsis) ⁶ [6] Fascitis necrotizante del perineo (gangrena de Fournier) ^{2, 6} [4]
Trastornos gastrointestinales ⁵	Náuseas ³ Vómitos ³ Diarrea ³ Dolor abdominal ³ Pérdida de apetito ³
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (cuando se usa con una sulfonilurea o con insulina) ¹ Acidosis láctica ³ Disminución de la absorción de vitamina B12 ^{3, 4} Cetoacidosis ⁶
Trastornos hepatobiliares	Valores anómalos en las pruebas de función hepática ³ , Hepatitis ³
Trastornos del sistema nervioso	Alteración del sentido del gusto ³
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito ^{2, 3} Reacciones alérgicas cutáneas (p. ej. exantema ⁶ , urticaria ^{3, 6} , eritema ³) [48] Angioedema ^{2, 6} [49]
Trastornos vasculares	Depleción de volumen ^{1, 2}
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la micción ^{1, 2} Disuria ³
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Sed ²
Investigaciones	Disminución de la tasa de filtración glomerular ¹ Aumento de la creatinina en sangre ¹ Aumento del hematocrito ^{2, 7} [50] Aumento de lípidos en suero ^{2, 7} [50]

¹ Véanse las subsecciones siguientes para obtener información adicional.

² Reacciones adversas identificadas de la monoterapia de empagliflozina.

³ Reacciones adversas identificadas, sobre la base del SmPC de metformina para la UE [5]

⁴ El tratamiento prolongado con metformina se ha asociado con una disminución de la absorción de vitamina B12, lo cual podría dar lugar a una deficiencia de vitamina B12 clínicamente significativa (p. ej., anemia megaloblástica).

⁵ Los síntomas gastrointestinales como las náuseas, los vómitos, la diarrea, el dolor abdominal y la falta de apetito se producen con mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir

3.1.9.17 ERIVEDGE

Expediente : 20048393
Radicado : 20181088652 / 20181243611
Fecha : 27/11/2018
Interesado : Productos Roche S.A

Composición: Cada cápsula dura contiene 150mg de Vismodegib

Forma Farmacéutica: Cápsula de Gelatina Dura

Indicaciones: Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma baso celular avanzado en los que la cirugía no es adecuada.

Contraindicaciones: Erivedge está contraindicado en las mujeres lactantes durante el tratamiento y hasta 24 meses después de recibir la última dosis, ya que podría causar graves defectos del desarrollo en los lactantes y niños amamantados

Precauciones y advertencias:

Muerte embriofetal o defectos congénitos graves: erivedge puede causar muerte embriofetal o defectos congénitos graves cuando se administra a mujeres embarazadas. Se ha demostrado que los inhibidores de la vía hedgehog, como erivedge, son embriotóxicos o teratógenos en múltiples especies animales, y pueden causar graves defectos de la línea media, adactilia y otras malformaciones irreversibles en el embrión o el feto. Erivedge no debe usarse durante el embarazo, salvo en casos graves potencialmente mortales en los que el beneficio esperado para la paciente sea mayor que el riesgo para el feto. Embarazo: pacientes de sexo femenino: las mujeres embarazadas no deben tomar erivedge, dado el riesgo de muerte embriofetal o de defectos congénitos graves causados por erivedge, salvo en casos graves potencialmente mortales, en los que el beneficio esperado para la paciente sea mayor que el riesgo para el feto. Las mujeres en edad de procrear deben utilizar 2 métodos anticonceptivos aceptables (incluido un método de barrera aceptable con espermicida, cuando sea posible) durante el tratamiento y hasta 7 meses después de concluir la administración. Se aconsejará a cada paciente acerca

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de los métodos anticonceptivos disponibles. Se considera que los siguientes métodos de anticoncepción primaria son aceptables, siempre que resulten apropiados desde el punto de vista médico: anticonceptivos hormonales combinados, implante hormonal subcutáneo, parche hormonal, anticonceptivos hormonales (sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona depot), ligadura de trompas, vasectomía y dispositivo intrauterino (diu). Los siguientes son métodos aceptables de anticoncepción secundaria (métodos de barrera): cualquier preservativo masculino (con espermicida cuando sea posible) o diafragma (con espermicida cuando sea posible). se realizará una prueba de embarazo en el consultorio o en laboratorio en los 7 días anteriores al inicio del tratamiento con erivedge y mensualmente durante el tratamiento. si la paciente queda embarazada, debe notificárselo inmediatamente al médico que la atiende para que éste evalúe la situación y asesore a la paciente convenientemente.

Pacientes de sexo masculino: los pacientes varones, cuando mantengan relaciones sexuales, deben usar preservativos con espermicida (cuando sea posible) mientras sigan el tratamiento con erivedge y hasta 2 meses después de recibir la última dosis, incluso aunque se hayan sometido a una vasectomía. Efectos sobre el desarrollo posnatal: en ratas tratadas con vismodegib se han observado efectos adversos irreversibles en los dientes en crecimiento, así como el cierre prematuro de la placa epifisaria. Mujeres lactantes: no se sabe en qué medida pasa el vismodegib a la leche materna. Dado que puede causar graves defectos del desarrollo, está contraindicada la lactancia en las mujeres que estén bajo tratamiento con vismodegib o que lo hayan tomado en los 7 últimos meses. Donación de sangre: los pacientes no deben donar sangre o productos sanguíneos mientras sigan el tratamiento y durante los 7 meses posteriores a la administración de la última dosis de erivedge.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018009965 emitido mediante Acta No. 19 de 2018, numeral 3.1.9.1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir versión 8.0 de febrero de 2018

Nueva dosificación:

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología y administración

Dosis habitual

La dosis diaria recomendada de Erivedge es de 150 mg.

Erivedge debe tomarse una vez al día, con o sin alimentos. Las cápsulas deben tragarse enteras; en ningún caso deben abrirse o masticarse.

La administración de Erivedge debe mantenerse hasta la progresión de la enfermedad o hasta que aparezcan reacciones adversas inaceptables.

Modificaciones de la dosis

El tratamiento puede interrumpirse durante un periodo de hasta 4 semanas para facilitar el control de la tolerabilidad individual.

Dosis omitidas

Se indicará a los pacientes que, si omiten la toma de alguna de las dosis previstas de Erivedge, no tienen que tomar o compensar esa dosis, sino que deben proseguir la administración con la siguiente dosis programada.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Erivedge en niños y adolescentes (de <18 años de edad).

Uso en geriatría

No es necesario ajustar la dosis de Erivedge en los pacientes de edad ≥ 65 años.

Nuevas precauciones y advertencias:

Efectos sobre el desarrollo posnatal

Se han descrito casos de fusión prematura de las epífisis (FPE) y de pubertad precoz en pacientes expuestos a Erivedge. En algunos casos de de FPE, esta fusión progresó después de suspender la administración del fármaco [39]. En ratas tratadas con vismodegib se han observado efectos adversos irreversibles en los dientes en crecimiento, así como el cierre prematuro de la placa epifisaria.

Uso en poblaciones especiales

Mujeres y hombres con posibilidad de procrear

Fecundidad

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Erivedge puede afectar a la fecundidad. En ensayos clínicos se han observado casos de amenorrea en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas. No se sabe si el trastorno de la fecundidad es reversible. En el caso de las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, antes de empezar el tratamiento con Erivedge es preciso comentar con ellas las estrategias de preservación de la fecundidad que existen.

Prueba de embarazo

Debe realizarse una prueba de embarazo en una consulta médica o en el laboratorio en los 7 días anteriores al inicio del tratamiento con Erivedge y luego una vez al mes durante el tratamiento.

Anticoncepción

Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben utilizar 2 métodos anticonceptivos aceptables (incluido un método de barrera aceptable con espermicida, cuando sea posible) durante el tratamiento y hasta 24 meses después de concluirlo. Entre los métodos aceptables de anticoncepción primaria se encuentran los siguientes: anticonceptivos orales combinados, implante hormonal subcutáneo, parche hormonal, anticonceptivos hormonales (sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona depot), ligadura de trompas, vasectomía y dispositivo intrauterino (DIU). Entre las formas aceptables de anticoncepción de barrera se encuentran las siguientes: cualquier preservativo masculino (con espermicida cuando sea posible) o diafragma (con espermicida cuando sea posible).

Embarazo

No se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres embarazadas tratadas con Erivedge. Se ha demostrado que el vismodegib es embriotóxico y teratógeno en animales. Debido al papel fundamental de la vía hedgehog en la embriogénesis y a los conocidos efectos del vismodegib en el desarrollo prenatal y posnatal (v. 3.3 Datos preclínicos sobre seguridad), se debe advertir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que eviten quedar embarazadas mientras toman Erivedge y hasta 24 meses después de recibir la última dosis.

Lactancia

No se sabe si el vismodegib se excreta en la leche materna humana. Erivedge está contraindicado en las mujeres lactantes, dado su potencial de causar graves defectos del desarrollo en los lactantes y niños amamantados.

Uso en pediatría

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Erivedge en pacientes de menos de 18 años de edad. Se han descrito casos de fusión prematura de las epífisis y de pubertad precoz en pacientes pediátricos expuestos a Erivedge.

Uso en geriatría

Del total de pacientes que participaron en estudios clínicos de Erivedge y padecían un CBC avanzado, cerca del 40% tenían ≥ 65 años; no se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad y la eficacia entre esta población y pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos para evaluar el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética del vismodegib. Los resultados de un análisis farmacocinético poblacional no evidenciaron que la insuficiencia renal repercutiera en la farmacocinética del vismodegib. No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Se evaluaron la farmacocinética, la seguridad y la tolerabilidad del vismodegib en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave en un estudio clínico específico, tras administrar dosis múltiples de vismodegib. Los resultados no evidenciaron que la insuficiencia hepática repercutiera en la farmacocinética del vismodegib. No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave.

Nuevas reacciones adversas:

Ensayos clínicos

La seguridad de Erivedge se ha evaluado en más de 2300 pacientes y voluntarios sanos en estudios clínicos. Los datos que se presentan a continuación corresponden a 138 pacientes con CBC avanzado que participaron en 4 ensayos de fase I y de fase II sin enmascaramiento y en un estudio posterior a la aprobación y recibieron al menos una dosis de Erivedge en monoterapia de ≥ 150 mg. Las dosis > 150 mg no se tradujeron en mayores concentraciones plasmáticas en los ensayos clínicos; en el análisis se ha incluido a los pacientes tratados con dosis > 150 mg.

Las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos (tabla 1) se enumeran según la categoría MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado. Las categorías

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de frecuencia correspondientes de cada una de las reacciones adversas se asignan según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas que afectaron a pacientes con CBC avanzado tratados con Erivedge en ensayos clínicos [11, 12, 26, 27, 30, 31, 37, 38]

Término preferente del MedDRA	Todos los pacientes con CBC avanzado (n = 138)			
	Todos los grados* /%	Grado 3* /%	Grado 4* /%	Frecuencia (todos los grados)
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	48 (34,8 %)	0	0	muy frecuente
Diarrea	46 (33,3 %)	3 (2,2 %)	0	muy frecuente
Estreñimiento	32 (23,2 %)	0	0	muy frecuente
Vómitos	23 (16,7 %)	0	0	muy frecuente
Dispepsia	15 (10,9 %)	1 (0,7 %)	0	muy frecuente
Dolor abdominal	9 (6,5 %)	0	0	frecuente
Dolor en la parte superior del abdomen	8 (5,8 %)	0	0	frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga	65 (47,1 %)	8 (5,8 %)	1 (0,7 %)	muy frecuente
Astenia	12 (8,7 %)	3 (2,2 %)	0	frecuente
Exploraciones complementarias				
Disminución del peso	69 (50,0 %)	14 (10,1 %)	0	muy frecuente
Enzimas hepáticas elevadas**	8 (5,8 %)	2 (1,4 %)	2 (1,4 %)	frecuente
Creatina-cinasa en sangre elevada	3 (2,2 %)	0	0	frecuente

Acta No. 06 de 2019 SEM

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Disminución del apetito	41 (29,7 %)	3 (2,2 %)	0 0	muy frecuente
Deshidratación	7 (5,1 %)	2 (1,4 %)		frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Espasmos musculares	103 (74,6 %)	7 (5,1 %)	0	muy frecuente
Artralgias	23 (16,7 %)	1 (0,7 %)	0	muy frecuente
Dolor en las extremidades	14 (10,1 %)	1 (0,7 %)	0	muy frecuente
Dolor de espalda	13 (9,4 %)	2 (1,4 %)	0	frecuente
Dolor torácico			0	frecuente
musculoesquelético	11 (8,0 %)	0	0	frecuente
Mialgia		1 (0,7 %)	0	frecuente
Dolor de costado	10 (7,2 %)			frecuente
Dolor musculoesquelético	5 (3,6 %)	0		
	5 (3,6 %)			
Trastornos del sistema nervioso				
Disgeusia	81 (58,7 %)	0	0	muy frecuente
Ageusia	15	0	0	muy frecuente
Hipogeusia	12 (8,7 %)	0	0	frecuente
Trastornos del sistema reproductor y de la mama				
Amenorrea***	3 (30,0 %)	2 (20,0 %)	0	muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Alopecia	91	0	0	muy
Madarosis	(65,9 %)	0	0	frecuente
Crecimiento anormal del pelo	7 (5,1 %)	0	0	frecuente
	6 (4,3 %)			frecuente

MedDRA = Diccionario médico para las actividades de registro.

* Versión 3.0 de los NCI-CTCAE (criterios de toxicidad comunes del National Cancer Institute referentes a los eventos adversos).

** El término «enzimas hepáticas elevadas» incluye los siguientes términos preferentes de eventos adversos notificados: enzimas hepáticas elevadas, aspartato-aminotransferasa (AST) elevada, resultados anormales en las pruebas de la función hepática, fosfatasa alcalina elevada en sangre, γ -glutamyl transferasa (GGT) elevada y bilirrubina elevada en sangre.

***De los 138 pacientes con CBC avanzado, 10 eran mujeres con posibilidad de quedar embarazadas; 3 de ellas (30 %) presentaron amenorrea.

Tabla 1a: Reacciones adversas identificadas en la experiencia poscomercialización

Término preferente de MedDRA	Categoría de frecuencia	Referencia bibliográfica en la ficha técnica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Fusión prematura de las epífisis ¹	Desconocida	39
Trastornos endocrinos Pubertad precoz ²	Desconocida	44

¹Véanse los apartados 2.4 Advertencias y precauciones, 2.5 Uso en poblaciones especiales y 3.3 Datos no clínicos sobre seguridad).

²Véanse los apartados 2.4 Advertencias y precauciones y 2.5 Uso en poblaciones especiales

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Nota: La información existente ha sido incluida en la tabla.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 19 de 2018 SEM, numeral 3.1.9.1., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así y no como se encuentra en el Acta mencionada:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**
- **Información para prescribir versión 8.0 de febrero de 2018 allegada mediante radicado 20181243611**

Nueva dosificación:

Posología y administración

Dosis habitual

La dosis diaria recomendada de Erivedge es de 150 mg.

Erivedge debe tomarse una vez al día, con o sin alimentos. Las cápsulas deben tragarse enteras; en ningún caso deben abrirse o masticarse.

La administración de Erivedge debe mantenerse hasta la progresión de la enfermedad o hasta que aparezcan reacciones adversas inaceptables.

Modificaciones de la dosis

El tratamiento puede interrumpirse durante un periodo de hasta 4 semanas para facilitar el control de la tolerabilidad individual.

Dosis omitidas

Se indicará a los pacientes que, si omiten la toma de alguna de las dosis previstas de Erivedge, no tienen que tomar o compensar esa dosis, sino que deben proseguir la administración con la siguiente dosis programada.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Erivedge en niños y adolescentes (de <18 años de edad).

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso en geriatría

No es necesario ajustar la dosis de Erivedge en los pacientes de edad ≥ 65 años.

Nuevas precauciones y advertencias:

Efectos sobre el desarrollo posnatal

Se han descrito casos de fusión prematura de las epífisis (FPE) y de pubertad precoz en pacientes expuestos a Erivedge. En algunos casos de de FPE, esta fusión progresó después de suspender la administración del fármaco [39]. En ratas tratadas con vismodegib se han observado efectos adversos irreversibles en los dientes en crecimiento, así como el cierre prematuro de la placa epifisaria.

Uso en poblaciones especiales

Mujeres y hombres con posibilidad de procrear

Fecundidad

Erivedge puede afectar a la fecundidad. En ensayos clínicos se han observado casos de amenorrea en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas. No se sabe si el trastorno de la fecundidad es reversible. En el caso de las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, antes de empezar el tratamiento con Erivedge es preciso comentar con ellas las estrategias de preservación de la fecundidad que existen.

Prueba de embarazo

Debe realizarse una prueba de embarazo en una consulta médica o en el laboratorio en los 7 días anteriores al inicio del tratamiento con Erivedge y luego una vez al mes durante el tratamiento.

Anticoncepción

Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben utilizar 2 métodos anticonceptivos aceptables (incluido un método de barrera aceptable con espermicida, cuando sea posible) durante el tratamiento y hasta 24 meses después de concluirlo. Entre los métodos aceptables de anticoncepción primaria se encuentran los siguientes: anticonceptivos orales combinados, implante hormonal subcutáneo, parche hormonal, anticonceptivos hormonales (sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona depot), ligadura de trompas, vasectomía y dispositivo intrauterino (DIU). Entre las formas aceptables de anticoncepción de barrera se

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



encuentran las siguientes: cualquier preservativo masculino (con espermicida cuando sea posible) o diafragma (con espermicida cuando sea posible).

Embarazo

No se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres embarazadas tratadas con Erivedge. Se ha demostrado que el vismodegib es embriotóxico y teratígeno en animales. Debido al papel fundamental de la vía hedgehog en la embriogénesis y a los conocidos efectos del vismodegib en el desarrollo prenatal y posnatal (v. 3.3 Datos preclínicos sobre seguridad), se debe advertir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que eviten quedar embarazadas mientras toman Erivedge y hasta 24 meses después de recibir la última dosis.

Lactancia

No se sabe si el vismodegib se excreta en la leche materna humana. Erivedge está contraindicado en las mujeres lactantes, dado su potencial de causar graves defectos del desarrollo en los lactantes y niños amamantados.

Uso en pediatría

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Erivedge en pacientes de menos de 18 años de edad. Se han descrito casos de fusión prematura de las epífisis y de pubertad precoz en pacientes pediátricos expuestos a Erivedge.

Uso en geriatría

Del total de pacientes que participaron en estudios clínicos de Erivedge y padecían un CBC avanzado, cerca del 40% tenían ≥ 65 años; no se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad y la eficacia entre esta población y pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos para evaluar el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética del vismodegib. Los resultados de un análisis farmacocinético poblacional no evidenciaron que la insuficiencia renal repercutiera en la farmacocinética del vismodegib. No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Se evaluaron la farmacocinética, la seguridad y la tolerabilidad del vismodegib en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave en un estudio

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



clínico específico, tras administrar dosis múltiples de vismodegib. Los resultados no evidenciaron que la insuficiencia hepática repercutiera en la farmacocinética del vismodegib. No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave.

Nuevas reacciones adversas:

Ensayos clínicos

La seguridad de Erivedge se ha evaluado en más de 2300 pacientes y voluntarios sanos en estudios clínicos. Los datos que se presentan a continuación corresponden a 138 pacientes con CBC avanzado que participaron en 4 ensayos de fase I y de fase II sin enmascaramiento y en un estudio posterior a la aprobación y recibieron al menos una dosis de Erivedge en monoterapia de ≥ 150 mg. Las dosis > 150 mg no se tradujeron en mayores concentraciones plasmáticas en los ensayos clínicos; en el análisis se ha incluido a los pacientes tratados con dosis > 150 mg.

Las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos (tabla 1) se enumeran según la categoría MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado. Las categorías de frecuencia correspondientes de cada una de las reacciones adversas se asignan según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas que afectaron a pacientes con CBC avanzado tratados con Erivedge en ensayos clínicos [11, 12, 26, 27, 30, 31, 37, 38]

Término preferente del MedDRA	Todos los pacientes con CBC avanzado (n = 138)			
	Todos los grados* /%	Grado 3* /%	Grado 4* /%	Frecuencia (todos los grados)
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	48 (34,8 %)	0	0	muy frecuente
Diarrea	46 (33,3 %)	3 (2,2 %)	0	muy frecuente
Estreñimiento	32 (23,2 %)	0	0	muy frecuente

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vómitos	23	0	0	muy
Dispepsia	(16,7 %)	0	0	frecuente
Dolor abdominal	15	1 (0,7 %)	0	muy
Dolor en la parte superior del abdomen	(10,9 %)	0	0	frecuente
	9 (6,5 %)			frecuente
	8 (5,8 %)			frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga	65	8	1	muy
Astenia	(47,1 %)	(5,8 %)	(0,7 %)	frecuente
	12 (8,7 %)	3 (2,2 %)	0	frecuente
Exploraciones complementarias				
Disminución del peso	69	14	0	muy
Enzimas hepáticas elevadas**	(50,0 %)	(10,1 %)	0	frecuente
	8 (5,8 %)	2 (1,4 %)	2 (1,4 %)	frecuente
Creatina-cinasa en sangre elevada	3 (2,2 %)	0		frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Disminución del apetito	41	3	0	muy
Deshidratación	(29,7 %)	(2,2 %)	0	frecuente
	7 (5,1 %)	2 (1,4 %)		frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Espasmos musculares	103	7	0	muy
Artralgias	(74,6 %)	(5,1 %)		frecuente
	23	1	0	muy
	(16,7 %)	(0,7 %)		frecuente

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dolor en las extremidades	14 (10,1 %)	1 (0,7 %)	0	muy frecuente
Dolor de espalda	13 (9,4 %)	2 (1,4 %)	0	frecuente
Dolor torácico			0	frecuente
musculoesquelético	11 (8,0 %)	0	0	frecuente
Mialgia		1 (0,7 %)	0	frecuente
Dolor de costado	10 (7,2 %)			frecuente
Dolor musculoesquelético	5 (3,6 %)	0		
	5 (3,6 %)			
Trastornos del sistema nervioso				
Disgeusia	81 (58,7 %)	0	0	muy frecuente
Ageusia	15 (10,9 %)	0	0	muy frecuente
Hipogeusia	12 (8,7 %)	0	0	frecuente
Trastornos del sistema reproductor y de la mama				
Amenorrea***	3 (30,0 %)	2 (20,0 %)	0	muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Alopecia	91 (65,9 %)	0	0	muy frecuente
Madarosis		0	0	frecuente
Crecimiento anormal del pelo	7 (5,1 %)	0	0	frecuente
	6 (4,3 %)			

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



MedDRA = Diccionario médico para las actividades de registro.

* Versión 3.0 de los NCI-CTCAE (criterios de toxicidad comunes del National Cancer Institute referentes a los eventos adversos).

** El término «enzimas hepáticas elevadas» incluye los siguientes términos preferentes de eventos adversos notificados: enzimas hepáticas elevadas, aspartato-aminotransferasa (AST) elevada, resultados anormales en las pruebas de la función hepática, fosfatasa alcalina elevada en sangre, γ-glutamil transferasa (GGT) elevada y bilirrubina elevada en sangre.

***De los 138 pacientes con CBC avanzado, 10 eran mujeres con posibilidad de quedar embarazadas; 3 de ellas (30 %) presentaron amenorrea.

Tabla 1a: Reacciones adversas identificadas en la experiencia poscomercialización

Término preferente de MedDRA	Categoría de frecuencia	Referencia bibliográfica en la ficha técnica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Fusión prematura de las epífisis ¹	Desconocida	39
Trastornos endocrinos Pubertad precoz ²	Desconocida	44

¹Véanse los apartados 2.4 Advertencias y precauciones, 2.5 Uso en poblaciones especiales y 3.3 Datos no clínicos sobre seguridad).

²Véanse los apartados 2.4 Advertencias y precauciones y 2.5 Uso en poblaciones especiales

Nota: La información existente has sido incluida en la tabla.

Nuevas interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Efectos de otros fármacos en el vismodegib

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fármacos que inhiben o inducen enzimas metabolizadoras

La eliminación del vismodegib se realiza por múltiples vías. El vismodegib se excreta principalmente como fármaco sin modificar. Múltiples enzimas del sistema del citocromo P450 (CYP450) producen varios metabolitos menores.

No es previsible que se produzcan interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre el vismodegib y los inhibidores del CYP450. Los resultados de un estudio clínico no evidenciaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre el vismodegib y el fluconazol (un inhibidor moderado del CYP2C9) o el itraconazol (un inhibidor potente del CYP3A4) en voluntarios sanos.

No es previsible que los inductores del CYP3A4 alteren la exposición sistémica al vismodegib, dado que las concentraciones plasmáticas del vismodegib en equilibrio observadas en pacientes participantes en ensayos clínicos que fueron tratados concomitantemente con inductores del CYP3A4 (como carbamazepina, modafinilo y fenobarbital) y en los tratados concomitantemente con inhibidores del CYP3A4 (como eritromicina y fluconazol) fueron similares.

Fármacos que inhiben los sistemas de transporte de fármacos

No es previsible que se produzcan interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre el vismodegib y los inhibidores de la glucoproteína P (P-gp). Los resultados de un estudio clínico no evidenciaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre el vismodegib y el itraconazol (un inhibidor potente de la P-gp) en voluntarios sanos.

Fármacos que afectan al pH gástrico

No es previsible que se produzcan interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre el vismodegib y los fármacos que elevan el pH. Los resultados de un estudio clínico no evidenciaron interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre el vismodegib y el rabeprazol (un inhibidor de la bomba de protones) en voluntarios sanos.

Efectos del vismodegib en otros fármacos

No es previsible que se produzcan interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre el vismodegib y los sustratos del CYP450. Los resultados de un estudio de interacciones farmacológicas realizado en pacientes con cáncer no evidenciaron interacciones farmacocinéticas significativas entre el

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



vismodegib y la rosiglitazona (que es sustrato del CYP2C8). Así pues, se puede descartar que el vismodegib inhiba a las enzimas del citocromo P450.

Los resultados de un estudio de interacciones farmacológicas realizado en pacientes con cáncer no evidenciaron interacciones farmacocinéticas significativas entre el vismodegib y los anticonceptivos orales etinilestradiol y noretindrona.

No es previsible que se produzcan interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre el vismodegib y la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). Los datos in vitro indican que el vismodegib es un inhibidor del transportador BCRP. Sin embargo, las concentraciones in vitro a las que se produjo la inhibición son significativamente mayores que las concentraciones del vismodegib no unido que se observan en los pacientes.

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

Expediente : 20048683
Radicado : 2017132849 / 20181097811 / 20181243690
Fecha : 27/11/2018
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial por 100mL contiene 1g de Paracetamol (Acetaminofen)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Paracetamol kabi esta indicado en: tratamiento rapido de dolor moderado, especialmente luego de una cirugía, en el tratamiento rapido de la fiebre, cuando por una necesidad se justifica clinicamente la administracion intravenosa para tratar dolor y/o hipertemia y/o cuando las demas vias de administracion no son posibles.

Contraindicaciones: hipersensibilidad a la sustancia activa, paracetamol hidrocloreto (profarmaco del paracetamol) o a cualquiera de sus excipientes, insuficiencia hepatocelular grave.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias: se recomienda el uso de un adecuado tratamiento analgesico oral tan pronto como la via de administracion sea posible. Con el fin de evitar el riesgo de sobredosis, comprobar que otros productos medicinales administrados no contienen paracetamol o el clorhidrato de paracetamol.

Las dosis superiores a las recomendadas implican un riesgo de daño hepatico grave. Los signos clinicos y sintomas de daño hepatico (incluyendo hepatitis fulminante, insuficiencia hepatica, hepatitis colestasica, hepatitis citolitica. Generalmente no se observan hasta dentro de dos dias y hasta un maximo de 4-6 dias, despues de la administracion.

El tratamiento con antidoto debe administrarse tan pronto como sea posible.

Elparacetamol debe utilizarse con especial precaucion en las siguientes circunstancias:

- * la insuficiencia hepatocelular (child-pugh < 9).
- * sindrome de gilbert meulengracht (ictericia familiar no hemolitica).
- * . La insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina . 30 ml / min). . El abuso cronico de alcohol . La desnutricion cronica (baja de las reservas de glutathion hepatico) . En pacientes que sufren de un origen genetico del g-6-pd (favismo) la aparicion de una anemia hemolitica es posible debido a la asignacion reducida de glutathion tras la administracion de paracetamol. . Deshidratacion efectos sobre las pruebas de laboratorio. El paracetamol puede interferir con los analisis de acido urico con ácido fosfotungstico y las pruebas de azucar en la sangre con glucosa oxidasa-peroxidasa.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición en los siguientes puntos:

- Reponer la Resolución No. 2018047597 de 6 de noviembre de 2018, en el sentido de no aprobar la modificación de dosificación y no aprobar el inserto versión ES_FK_17_471_00_VV, solicitada a través del escrito con radiado No. 201713284 del 14 de septiembre de 2017 por parte de la sociedad Fresenius Kabi Colombia S.A.S, en virtud que frente al producto paracetamol (Acetaminofen) 1g/100 mL solución para infusión con registro sanitario INVIMA2013M0014218 y expediente 20048683 es de uso hospitalario y con forma farmacéutica inyectable, por lo tanto, no le es aplicable la resolución de revisión de oficio No. 2016018911 del 23 de Mayo de 2016, de acuerdo a lo consignado en el Acta No. 13 de 2018, de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos numeral 3.3.1.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- - En virtud de la no aprobación de la dosificación e inserto, solicita por parte de la sociedad Fresenius Kabi Colombia S.A.S.a través del escrito con radicado No. 201713284 del 14 de Septiembre de 2017, el producto paracetamol (Acetaminofen) 1g/100mL solución para infusión con registro sanitario INVIMA2013M0014218 y expediente 20048683, siga contando con la dosificación e inserto aprobado a través de la Resolución No. 2013012636 del 15 de Mayo de 2013.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 13 de 2018 SEM, numeral 3.3.1.:

Adicionalmente, la Sala considera que la dosificación para el producto de la referencia es la siguiente:

Dosificación:

<i>PESO CORPORAL</i>	<i>DOSIS ÚNICA</i>	<i>DOSIS MÁXIMA DIARIA</i> <i>(teniendo en cuenta todos los medicamentos que contienen paracetamol)</i>
<i>Recién nacidos prematuros</i>	<i>No se dispone de datos sobre la seguridad y eficacia en recién nacidos prematuros.</i>	
<i>Recién nacidos a término, lactantes y niños que pesan menos de 10 kg.</i>	<i>7.5 mg de Paracetamol por Kg de peso, es decir 0.75 mL de solución de paracetamol solución inyectable por Kg</i>	<i>-Hasta cuatro veces al día. -Debe dejarse un intervalo de al menos 4 horas entre cada administración.</i>

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	de peso.	-La dosis máxima diaria no debe superar los 30 mg por Kilogramo de peso.
Niños y Adolescentes que pesan más de 10 Kg y menos de 50 Kg.	10 mg de Paracetamol por Kilogramo de peso, es decir 1.0 mL de solución por Kg de peso.	-Debe dejarse un intervalo de al menos 4 horas entre cada administración. -Para los niños: "la dosis no debe superar los 40 mg/Kg por día, repartido en concentraciones que no proporcionen más de 10 mg/Kg por toma". Sin embargo, teniendo en cuenta que existe la posibilidad en que el niño pueda requerir un dosis cada 4 horas, la Sala consideradora que la dosis total por día puede ser hasta los 60 mg/Kg, sin superar la misma. Así mismo, la Sala ratifica que la dosis por toma no debe superar los 10 mg.
Adultos que pesan más de 50 Kg.	500 mg de Paracetamol por cada toma.	-El esquema posológico con acetaminofén no deberá superar los 3 g por día, repartidos en concentraciones que no proporcionen más de 500 mg por toma. -Debe dejarse un intervalo de al menos 4 horas entre cada administración.

3.1.9.19 DOLVIO

Expediente : 20110178
Radicado : 2016071977 / 2016187485 / 2017101494
Fecha : 19/07/2018
Interesado : RB Pharmaceuticals S.A.S.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Composición: Cada tableta de liberación modificada contiene:

Capa I: 332.500 mg de Paracetamol

Capa II: 332.500 mg de Paracetamol

Recubrimiento Tableta (Capa I y Capa II): Instacoat Universal IC-U-1308 (Blanco)
9.000 mg.

Forma farmacéutica: Tabletas de Liberación Modificada

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición a la resolución No. 2017023371 con el fin de continuar con el proceso de aprobación del Estudio de Bioequivalencia para el Paracetamol Tabletas de Liberación Modificada por 665 mg (Dolvio) perteneciente a Alkem Laboratories LTD., India; para solicitud de Registro Sanitario.

Dosificación:

Adultos y niños mayores de 12 años de edad

Dos tabletas tragadas completas tres veces al día cada 6 a 8 horas. Máximo 6 tabletas en 24 horas.

No usar por más de unos pocos días a la vez en adultos excepto por consejo médico.
No debe ser usado por más de 48 horas por niños con 12-17 años de edad excepto por consejo médico.

Tomar con agua u otro fluido. Puede ser tomado con o sin comida.
Las dosis deben ser espaciadas equitativamente a lo largo del día.
Las tabletas no deben ser rotas.

No exceder la dosis recomendada.

No debe ser usado con otros productos que contengan paracetamol.

Niños menores de 12 años de edad

No recomendado para niños menores de 12 años de edad.

Intervalo mínimo entre dosis
6 horas.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la solicitud de la referencia por cuanto el régimen posológico del producto Dolvio 665mg excede la concentración máxima recomendada de acuerdo con lo conceptuado en el Acta No. 03 de 2016 SEMPB numeral 3.6.1.

3.1.9.20. EPAMIN PARENTERICO 50mg/mL x 5 mL

Expediente : 24335
Radicado : 2017026881 / 2017107804 / 20181192791
Fecha : 20/09/2018
Interesado : Pfizer S.A.

Composición: Cada 5 mL de la solución estéril, contienen 250 mg de fenitoína sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Anticonvulsivante.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a la fenitoína o sus ingredientes inactivos u otras hidantoinas. Debido a su efecto en el automatismo ventricular, la fenitoína está contraindicada en la bradicardia sinusal, bloqueo sinusal-auricular, bloqueo auriculoventricular (av) de segundo y tercer grado y en los pacientes con el síndrome adams-stokes.

La administración concomitante de fenitoína está contraindicada con delavirdina debido a la potencialidad de pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a delavirdina o a la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa.

Embarazo.

Riesgo de trastornos de la densidad mineral ósea con el uso a largo plazo, que puede conducir al desarrollo de osteopenia, osteoporosis y fracturas. Durante el tratamiento a largo plazo se recomienda monitorear la densidad mineral ósea del paciente.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2018034768 con el fin de revocarla en el sentido de:

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Eliminar el nuevo texto de contraindicaciones y posología actualizado por el INVIMA teniendo en cuenta que dentro del trámite 201706881 no solicito a su despacho la actualización de la información de contraindicaciones ni posología; que el interesado dentro de la respuesta al Auto No. 2017107804 presento justificación para la no inclusión de la nueva información relacionada a la dosis de inicio para la indicación de estado epiléptico.
- Eliminar la inclusión de la posología para pacientes con arritmia, por cuanto esta no procedente teniendo en cuenta que el producto de la referencia no se encuentra indicado para esta patología.

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

3.1.10 MODIFICACIÓN DE VÍA DE ADMINISTRACIÓN

3.1.10.1 GLUCANTIME AMPOLLAS

Expediente : 41492
Radicado : 2017093350 / 20181243715
Fecha : 27/11/2018
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada ampolla contiene 1.5g de meglumina antimoniato

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento de la leishmaniasis cutanea y mucocutanea.

Contraindicaciones: Neumonía, miocarditis, hepatitis y nefritis.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018010509 emitido mediante Acta No. 23 de 2018, numeral 3.1.10.2 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de vía de administración
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Inserto CCDS V3 LRC 10 de Febrero de 2017. Revisión: Noviembre 2018.
- Información para prescribir CCDS V3 LRC 10 de Febrero de 2017. Revisión: Noviembre 2018.

Nueva vía de administración:
Intramuscular, intravenosa.

Nuevas contraindicaciones:

Este medicamento está contraindicado en caso de:

- Hipersensibilidad a uno de sus constituyentes,
- Insuficiencia renal, cardíaca o hepática.
- Neumonía
- Miocarditis
- Hepatitis
- Nefritis.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Debido al riesgo de intolerancia al antimonio, es recomendable monitorizar el EKG, las funciones hepática y renal durante todo el tratamiento.
- Este producto contiene sulfitos que pueden en un momento dado ocasionar o agravar reacciones de tipo anafiláctico.
- Neumonía, miocarditis, hepatitis y nefritis.
- El tratamiento no debe ser interrumpido bruscamente sin la evaluación e indicación del médico tratante.
- La aplicación intravenosa (IV) debe realizarse lentamente (ver posología y forma de administración). Se debe utilizar una aguja fina para evitar tromboflebitis. Si aparece vómito, tos o dolor bajo el esternón, debe interrumpirse de inmediato la administración.

Antimonato meglumina puede provocar la prolongación del intervalo QT y arritmia grave. Se recomienda monitorear el trazado del ECG y se debe tener precaución al usar meglumina antimonato en pacientes con factores de riesgo conocidos para la prolongación del intervalo QT, como por ejemplo:

- desequilibrio electrolítico no corregido (p. ej., hipopotasemia, hipomagnesemia)
- síndrome de QT largo congénito.
- enfermedad cardíaca (p. ej., infarto de miocardio, bradicardia)

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- el uso concomitante de Medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT (p. ej., los antiarrítmicos de clase IA y III, algunos antidepresivos tricíclicos, algunos de los macrólidos, algunos Medicamentos antipsicóticos, otros los antiparasitarios)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 23 de 2018 SEM, numeral 3.1.10.2., la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda negar la nueva vía de administración puesto que no allega estudios clínicos que la sustente ni justificación de la dosis que es igual para las dos vías.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Nuevas contraindicaciones:

Este medicamento está contraindicado en caso de:

- Hipersensibilidad a uno de sus constituyentes,
- Insuficiencia renal, cardíaca o hepática.
- Neumonía
- Miocarditis
- Hepatitis
- Nefritis.

Nuevas precauciones y advertencias:

- Debido al riesgo de intolerancia al antimonio, es recomendable monitorizar el EKG, las funciones hepática y renal durante todo el tratamiento.
- Este producto contiene sulfitos que pueden en un momento dado ocasionar o agravar reacciones de tipo anafiláctico.
- Neumonía, miocarditis, hepatitis y nefritis.
- El tratamiento no debe ser interrumpido bruscamente sin la evaluación e indicación del médico tratante.
- La aplicación intravenosa (IV) debe realizarse lentamente. Se debe utilizar una aguja fina para evitar tromboflebitis. Si aparece vómito, tos o dolor bajo el esternón, debe interrumpirse de inmediato la administración.

Antimonato meglumina puede provocar la prolongación del intervalo QT y arritmia grave. Se recomienda monitorear el trazado del ECG y se debe tener

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



precaución al usar meglumina antimonato en pacientes con factores de riesgo conocidos para la prolongación del intervalo QT, como por ejemplo:

- **desequilibrio electrolítico no corregido (p. ej., hipopotasemia, hipomagnesemia)**
- **síndrome de QT largo congénito.**
- **enfermedad cardíaca (p. ej., infarto de miocardio, bradicardia)**
- **el uso concomitante de Medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT (p. ej., los antiarrítmicos de clase IA y III, algunos antidepresivos tricíclicos, algunos de los macrólidos, algunos Medicamentos antipsicóticos, otros los antiparasitarios).**

Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir puesto que no se ajustan al presente concepto.

3.1.12. INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN DE MEDICAMENTOS VITALES

3.1.12.1 CERLIPONASA

Radicado: 20191009475

Fecha : 21/01/2019

Interesado: Biomarin Colombia Ltda.

El interesado presenta respuesta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora sobre los requerimientos solicitados para el estudio de la inclusión del medicamento Cerliponasa alfa 150 mg/5mL en el listado de medicamentos vitales no disponibles.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada y la disponible en el Invima identificando:

El medicamento cerliponasa cuenta con evaluación farmacológica aprobada: “está indicado para el tratamiento de la enfermedad lipofuscinosis neuronal ceroid tipo 2 (neuronal ceroid lipofuscinosis type 2, CLN2) en pacientes de 3 a 15 años, también conocida como deficiencia de tripeptidil peptidasa 1 (TPP1) con diagnóstico confirmado por actividad enzimática TPP1 y análisis de genotipo CLN2 y puntuación de 3-6 en los dominios motor y lenguaje en la escala de HAMBURG con al menos un punto en cada uno de estos dos dominios.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo. Se debe revisar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento y se debe considerar de forma individualizada en función de las manifestaciones clínicas y de la respuesta al tratamiento del paciente” como figura en el numeral 3.2.1.3 del acta 16 de 2018 de la SEMNNIMB

El principio activo Cerliponasa alfase encuentra incluido en las Normas farmacológicas, Norma farmacológica: 8.2.7.0.N210 únicamente para el tratamiento de la enfermedad lipofuscinosis neuronal ceroid tipo 2 (neuronal ceroid lipofuscinosis type 2, CLN2) en pacientes de 3 a 15 años, también conocida como deficiencia de tripeptidil peptidasa 1 (TPP1) con diagnóstico confirmado por actividad enzimática TPP1 y análisis de genotipo CLN2 y puntuación de 3-6 en los dominios motor y lenguaje en la escala de HAMBURG con al menos un punto en cada uno de estos dos dominios.

En la solicitud allegada no se aportan soportes para demostrar que se cumple con la definición y criterios estipulados en el decreto 481 de 2004 por lo tanto se requiere dar respuesta a los siguientes hallazgos:

- No aportan información que demuestre que se trate de un medicamento indispensable e irremplazable para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes
- No allegan soportes que permitan identificar que la no comercialización del medicamento se atribuya a condiciones de baja rentabilidad
- Se requiere ampliar la información que demuestre que no existen sustitutos en el mercado

3.1.12.2 SUCCINILCOLINA

Radicado: 20191019683

Fecha: 05/02/2019

Interesado: AGPharmaceutical SAS

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora retiro del medicamento succinilcolina cloruro 1g/10mL, del listado de

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medicamentos vitales no disponibles, por fabricación regular de este medicamento. Solicita se tenga en cuenta que el reporte SISMED no incluye las ventas de los medicamentos que han ingresado en el listado de medicamentos vitales no disponibles y manifiestan encontrarse en capacidad de satisfacer la demanda del país.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ha revisado la información allegada y la disponible en el Invima en lo referente a la monitorización del abastecimiento de la succinilcolina en el país, identificando que se han superado las causas que generaron el desabastecimiento, se usaron los mecanismos dispuestos para importar el medicamento y se ha logrado el balance de la oferta y la demanda en el mercado. El Invima ha publicado en su sitio web el **comunicado** del 28/02/2019 sobre las empresas que disponen de Succinilcolina. Por lo anterior la Sala de Medicamentos excluye del listado de medicamentos vitales no disponibles y recuerda al interesado que el Decreto 843/2016 en su artículo 8 establece que los titulares deben reportar al Invima la no comercialización temporal o definitiva de los medicamentos que dispone de registro sanitario. Para el reporte cuentan con la información en la **circular 1000-007-19**.

3.1.13 UNIFICACIONES

3.1.13.1. MICONAZOL NITRATO

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

Concentración: Cada óvulo contiene nitrato de miconazol 1200 mg.

Forma farmacéutica: Óvulo vaginal

Indicaciones:

Infecciones vulvovaginales por candida. Puede utilizarse para el tratamiento de las micosis infectadas secundariamente por tales microorganismos.

Contraindicaciones:

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados imidazólicos o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Riesgo de presentar eventos hemorrágicos si este medicamento se usa concomitante con warfarina.

Monitorizar los niveles de tiempo de protrombina (PT) a los pacientes en tratamiento con warfarina incluso hasta dos semanas después de haber suspendido el tratamiento con miconazol, ya que ha habido reportes de casos de prolongación del PT durante ese periodo.

Los pacientes no se deben automedicar si el prurito vaginal o la incomodidad ocurren por primera vez. En este caso, se debe consultar a un médico para establecer el diagnóstico de candidiasis vulvovaginal.

Los pacientes no deben automedicarse si presentan fiebre, náuseas, dolor inexplicable en la parte inferior de la espalda, abdomen inferior o hombro, o flujo vaginal maloliente, debido a que una afección más grave que la candidiasis vulvovaginal puede existir.

Si se produce una reacción que sugiera hipersensibilidad o irritación, se debe suspender el tratamiento.

La candidiasis intratable puede ser un síntoma de la presencia de diabetes no reconocida; por lo tanto, pueden estar indicados exámenes de orina / sangre en pacientes que no responden al tratamiento. En cualquier caso, si un paciente no responde al tratamiento, deben repetirse los estudios microbiológicos apropiados para confirmar el diagnóstico.

Durante la terapia, indique al paciente que se abstenga de tener relaciones sexuales.

Las preparaciones de nitrato de miconazol reducen la efectividad de los condones y diafragmas de látex. No se recomienda el uso de diafragmas y condones durante la terapia y durante los 3 días posteriores. Los condones y diafragmas pueden dañarse y no prevenir el embarazo o las enfermedades de transmisión sexual.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo

Aunque la absorción intravaginal es limitada, solo debe realizarse el tratamiento en el primer trimestre del embarazo si, a juicio del médico, los beneficios potenciales superan los posibles riesgos.

Lactancia

No se sabe si el nitrato de miconazol se excreta en la leche humana. Se debe tener precaución al utilizar el medicamento durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Ninguna.

Dosificación y Grupo Etario:

Adultos (mayores de 18 años)

Un óvulo insertado en la parte alta de la vagina a la hora de acostarse, como una sola dosis.

Pediatría (menores de 18 años)

No se ha estudiado la seguridad y eficacia en niños y adolescentes.

Vía de administración:

Vaginal

Interacción:

Se sabe que el miconazol administrado sistémicamente inhibe el CYP3A4 / 2C9. Debido a la limitada disponibilidad sistémica después de la aplicación vaginal, las interacciones clínicamente relevantes ocurren muy raramente. En pacientes que toman anticoagulantes orales, como la warfarina, se debe tener precaución y se debe controlar el efecto anticoagulante. Los efectos y efectos secundarios de otros fármacos metabolizados por CYP2C9 (por ejemplo, hipoglucemiantes orales y fenitoína) y también por CYP3A4 (por ejemplo, inhibidores de la HMG-CoA reductasa como simvastatina y lovastatina y bloqueadores de los canales de calcio como dihidropiridinas y verapamilo), cuando se administran conjuntamente con miconazol, se puede aumentar y se debe tener precaución.

Debe evitarse el contacto entre productos de látex como los diafragmas o condones anticonceptivos y las cápsulas vaginales de Gyno-Daktarin, ya que los componentes de las cápsulas vaginales pueden dañar el látex.

Reacciones adversas:

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La seguridad del medicamento se evaluó en un total de 537 mujeres que participaron en 2 ensayos clínicos de ciego simple, las cuales presentaban candidiasis y síntomas confirmados microbiológicamente (p. Ej., Picazón vulvovaginal, ardor / irritación) o signos de eritema vulvar, edema, excoriación o eritema o edema vaginal. Los sujetos fueron tratados con miconazol por vía intravaginal, asignados aleatoriamente a una sola cápsula de 1,200 mg, o una aplicación de 7 días de crema vaginal al 2%. Las reacciones adversas informadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con el medicamento en estos ensayos se muestran en la Tabla 1.

En la tabla, las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy común $\geq 1 / 10$

Común $\geq 1 / 100$ y $< 1/10$

Poco frecuentes $\geq 1 / 1,000$ y $< 1/100$

Raras $\geq 1 / 10,000$ y $< 1 / 1,000$

Muy raro $< 1 / 10,000$

Tabla 1. Reacciones adversas informadas por sujetos tratados con el medicamento en 2 ensayos clínicos de cegamiento único.

Sistema Corporal / Órgano Categoría de frecuencia de clase	Efectos indeseables
Piel y subcutánea Trastornos del tejido Común Poco común	Erupción Erupción prurítica, urticaria
Sistema reproductivo y trastornos de los senos Muy común Común	Prurito genital femenino, sensación de quemazón vaginal, incomodidad vulvovaginal Dismenorrea

Durante los ensayos clínicos se informó una variedad de reacciones adicionales, como: Secreción vaginal, hemorragia vaginal, dolor vaginal, cefalea, disuria, infección del tracto urinario, dolor abdominal, rosácea, hinchazón de la cara y náuseas. Sin embargo, debido al diseño de estos estudios, no se pudo establecer una relación causal definitiva.



Tabla 2. Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización

Trastornos del sistema inmunológico Desconocido: Hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoides.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Desconocido: Angioedema, Prurito
Sistema reproductivo y trastornos mamarios Desconocido: Irritación vaginal, calambres pélvicos.

Condición de Venta: Con formula facultativa

3.1.13.2. AGUA ESTÉRIL

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

Concentración:

Volúmenes de 1 mL hasta más de 1 L.

Forma farmacéutica:

Solución estéril para inyección

Indicaciones:

Como solvente para dilución de medicamentos y para uso en irrigaciones.

Contraindicaciones:

Ninguna conocida. Las contraindicaciones relacionadas con el medicamento añadido.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Las extracciones frecuentes de pequeñas cantidades, pueden ocasionar la contaminación del contenido.

El agua para inyección por vía intravenosa puede causar hemólisis si se la inyecta sin mezclarla con el medicamento a diluir. Antes de la disolución de un medicamento, verificar su solubilidad y estabilidad en agua.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No es adecuada para inyección intravascular si antes no se convierte en isotónica mediante un soluto adecuado, de lo contrario causará hemólisis y alteraciones electrolíticas.

En pacientes con la función renal, hepática y/o cardíaca comprometidas, en pacientes de edad avanzada y en pacientes pediátricos las complicaciones relacionadas con un uso incorrecto o no controlado de agua estéril pueden ser más graves.

No contiene antimicrobianos ni otras sustancias agregadas.

Las soluciones parenterales deben prepararse bajo condiciones que garanticen que la preparación es estéril.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Los riesgos por el uso durante fertilidad, embarazo y lactancia vienen determinados por la naturaleza del medicamento a disolver.

Embarazo

El agua estéril puede usarse durante el embarazo.

Lactancia

El agua estéril puede usarse durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

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

Dosificación y Grupo Etario:

La posología y la duración del uso dependen de las instrucciones dadas por el medicamento a disolver o diluir.

Para irrigación según indicación de la patología a tratar.

Forma de administración

La forma de administración depende de las instrucciones dadas por el medicamento a disolver o diluir. El medicamento debe reconstituirse o diluirse inmediatamente antes de su uso.

Para irrigación según indicación de la patología a tratar.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Vía de administración:

Vía intravenosa

Vía enteral

Vía tópica

Interacciones:

No se conocen interacciones entre el agua para preparaciones inyectables y otros medicamentos.

Se deben tener en cuenta las posibles interacciones entre los diferentes medicamentos que se disuelvan.

Reacciones adversas:

Ninguna conocida si se usa de acuerdo con las instrucciones proporcionadas.

La administración de estéril puede provocar hemólisis si se administra sola sin isotonicación previa.

Si existe hiperhidratación pueden aparecer síntomas como cefaleas, náuseas, agitación y desorientación.

La naturaleza del medicamento que se añada al agua estéril determinará la probabilidad de que aparezca cualquier otra reacción adversa.

Condición de Venta:

Sin fórmula facultativa.

Adicionalmente, en Norma Farmacológica 10.1.0.0.N10 se acepta agua estéril para inyección, y en Norma 10.1.0.0.N20, volúmenes mayores para irrigación.

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 HONGOSAN

Expediente : 19967705
Radicado : 2016176058
Fecha : 07/12/2016

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Grupo de Registros Sanitarios

Composición: Cada 100mL contiene 3g de ACIDO SALICILICO + 3g de Acido Benzoico + 3g de Resorcinol

Indicaciones: Antimicótico cutáneo de acción queratolítica

Contraindicaciones y advertencias: hipersensibilidad al medicamento, no aplicar en mucosas, heridas, cerca de los ojos, ni recién nacidos. Uso externo.

El Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar si es posible hacer extensiva la dosificación conceptuada en el acta 16 de 2017, numeral 3.16.1, al producto solicitado Hongosan (Ácido Salicílico 5,00000 G Cada 100ml/ Acido Benzoico 5,00000 G Cada 100ml / Resorcinol 3,00000 G Cada 100ml).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la dosificación para el producto de la referencia, es la siguiente:

Dosificación:

Adultos y niños: aplicación de una fina capa de pomada o crema sobre todas las zonas infectadas dos veces al día durante 4 semanas como mínimo.

Ni el ácido benzoico ni el ácido salicílico se absorben tras su aplicación tópica. El uso de esta asociación farmacológica se considera inocuo durante el embarazo y la lactancia.

3.3.2 METOTREXATE

El grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca del siguiente punto:

Si bien el Metotrexate está incluido en el listado de API de estrecho margen terapéutico, se ha evidenciado que en varias agencia no es considerado dentro de

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



esta clasificación entre ellas Cofepris, FDA. por lo anterior se consulta si se reitera esta clasificación o no, ya que de ello depende criterios específicos de seguridad tenidos en cuenta en estudios de bioequivalencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el Metotrexato debe continuar en el Listado de Medicamentos de Estrecho Margen Terapéutico.

3.3.3. URGO CORPITOL

Radicado : 20193000531

Fecha : 23/01/2019

Interesado : Dirección de Dispositivos Médicos y otras Tecnologías

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar si el producto en referencia es considerado como medicamento:

Componentes y composición:

Aceite de maíz peroxidado, dentro de este aceite de maíz hay una *fracción de glicéridos hiperoxigenados de ácidos grasos esenciales (incluyendo ácido linoleico (60%), tocoferol (Vitamina E). Adicionalmente tiene 1% de perfume de anís)

Indicaciones de uso terapéutico:

Prevención o compensación de una deficiencia de ácido linoleico en el estrato corneo a nivel epidérmico que ocasiona la pérdida de la integridad de la piel (barrera física) efecto producido por la pérdida de elasticidad de la piel, que es una propiedad mecánica de la misma. Es un producto de uso externo, aplicado a piel no abierta o no lesionada; al cual se le realizaron estudios de hipoalergenicidad y el resultado obtenido fue: no irritante y no sensibilizador, por tanto podemos asegurar que es un dispositivo medico seguro, o sea el Urgo Corpitol permite su uso sin mayores posibilidades de causar efectos adversos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la documentación allegada no permite clasificar el producto de la referencia como un medicamento, ni por sus características, ni por usos.

3.3.4. 20193000484

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 29/01/2019

Interesado : Dirección de Medicamentos y Producto Biológicos

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la pertinencia de solicitar un certificado de no obligatoriedad de medicamento para los productos que se citan a continuación:

- Implaprotec Max: Solución formadora de película adhesiva para el uso odontológico con sustancia medica auxiliar.
- Gelcide: Solución formadora de película adhesiva no estéril para uso odontológico con sustancia medica auxiliar
- Implacure: Solución formadora de película adhesiva estéril para uso odontológico con sustancia auxiliar

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia no es medicamento dada su composición y los usos.

Adicionalmente, la Sala considera inconveniente la presencia de antimicrobianos en este tipo de productos. Debido a que van a estar en contacto con secreciones con alto contenido de bacterias maxime que se trata de antibioticos de amplio espectro, lo cual va a promover el desarrollo de resistencia bacteriana.

Así mismo, la Sala informa que no es su competencia dar un certificado de no obligatoriedad.

3.3.5. LACTOSA

Radicado : 20191015172

Fecha : 29/01/2019

Interesado : Xinetix Pharma

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar si la siguiente advertencias debe aparecen en los productos de administración por diferentes vías a la oral, o si solo deben indicarse en los productos de administración oral.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias de contenido de lactosa: Contiene lactosa, su uso no se recomienda en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa – galactosa. De acuerdo a lo aprobado en el Acta 06 de 2016numerales 3.1.9, 3.3.3 y 3.4.3.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que la advertencia es solo para la vía oral.

3.3.6. PAÑUELO CUIDADO / MARCA FAMILIA

Radicado : 20191021550
Fecha : 07/02/2019
Interesado : Productos Familia S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar si el producto en referencia se clasifica como medicamento, teniendo en cuenta que es un pañuelo desechable de papel y su acción bactericida/viral es generada en el pañuelo no en la persona como se aclara en la etiqueta.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia no tiene acción farmacológica en el individuo.

3.3.7. LIDOCAÍNA CLORHIDRATO

Radicado : 20191021200
Fecha : 07/02/2019
Interesado : Corpaul Unidad de Negocio farmacéutica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar si toda la información farmacológica que se encuentra descrita en el numeral 3.1.13.5 del Acta No. 32 de 2018 ¿debe ser incluida en los materiales de empaque para el medicamento lidocaína clorhidrato al 2% aun cuando este

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



producto no puede ser administrado por vía epidural por tener en su formulación un excipiente farmacéutico con la función de conservante?

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe ajustarse según el producto.

Adicionalmente, la Sala considera que en los materiales de empaque del producto de la referencia debe incluir: contiene conservante (metilparabeno sódico) no apto para uso epidural y omitir lo referente a esta vía.

3.3.8. BRUISE MD (HEMATIX)

Radicado : 20191021654
Fecha : 07/02/2019
Interesado : Deka Medika S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar si el producto de la referencia requiere o no requiere Registro Sanitario para su importación y comercialización.

Y en caso de requerir Registro Sanitario, cual es la clasificación del producto, BRUISE MD (HEMATIX) – Gel de uso externo para el tratamiento y prevención de hematomas con el fin de obtener dicho registro sanitario en Colombia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 23 DE 2018 SEM, numeral 3.3.6.

Sin embargo, si el interesado mantiene las indicaciones terapéuticas el interesado deberá allegar estudios que las soporten mediante el trámite de evaluación farmacológica.

3.3.9. SKINGENUITY POLY GR VR – GEL VAGINAL HUMECTANTE Y REGENERADORA

Radicado : 20191021657
Fecha : 07/02/2019
Interesado : Deka Medika S.A.S

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de la clasificación del producto en referencia para el registro sanitario en Colombia.

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

3.3.10. NEBILET PLUS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA
(Nebivolol + 12.5mg de Hidroclorotiazida
Nebivolol + 25mg de Hidroclorotiazida)
SKUDEXA® 75mg/25mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON
PELÍCULA (75mg de hidrocloreuro de tramadol y 25mg de
dexketoprofeno)

Radicado : 20181241486

Fecha : 23/11/2018

Interesado : Menarini Latin America S.L.U Sucursal Colombia

La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Febrero de 2019 al interesado Bayer con el fin de escuchar los argumentos en razón de los productos NEBILET PLUS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA SKUDEXA® 75mg/25mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA (75mg de hidrocloreuro de tramadol y 25mg (conceptos. Acta No. 26 de 2018 SEM, numeral 3.1.4.2 y Acta No. 19 de 2018 SEM, numeral 3.1.4.1).

3.3.11. QUETIAPINA 100 Y 200MG

Radicado : 20181223871

Fecha : 30/10/2018

Interesado : Colmed Ltda

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar si la indicación conceptuada mediante Acta No. 06 de 2015, numeral 3.3.3, donde se aprueba unificación farmacológica para los productos con principio activo Quetiapina 25mg tabletas recubiertas, aplica para las concentraciones de 100 y 200mg de Quetiapina.

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

3.3.12. DIOSMINA 500 mg

Expediente : 19962154
Radicado : 2016022023
Fecha : 23/02/2016
Interesado : Tecnoquimicas S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 450mg de mg de Diosmina Micronizada y Purificada + 50mg de Flavonoides Expresados como Hesperidina Micronizada y Purificada

Forma farmacéutica: Tableta cubierta con película

Indicaciones: terapia sintomática de la insuficiencia venosa crónica: sensación de pesantez en las piernas, prurito en las zonas maleolares, dolor al lado medio centro de las piernas (trayecto de la safena interna).

Contraindicaciones: hipersensibilidad a las sustancias activas o alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias: la administración de este producto no imposibilita el tratamiento específico de otras enfermedades anales. Si los síntomas no disminuyen rápidamente, debe practicarse un examen proctológico y el tratamiento debe ser revisado.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

No se han realizado estudios de interacciones. No obstante, no se ha notificado ningún caso de interacción con otros fármacos desde la comercialización del producto. Fertilidad, embarazo y lactancia: embarazo: los varios estudios experimentales en animales no han mostrado efectos teratógenos. Además, en la especie humana, no se ha descrito ningún efecto nocivo, hasta el momento. Lactancia: debido a la ausencia de datos sobre el paso a la leche materna, se desaconseja la lactancia durante la duración del tratamiento. A falta de datos sobre el

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



paso a la leche materna, se desaconseja el tratamiento durante la lactancia. Fertilidad: los estudios de toxicidad reproductiva no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad en ratas macho y hembra efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria: no se han realizado estudios específicos sobre los efectos de la fracción flavonoide sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, en una influencia insignificante sobre estas capacidades. Reacciones adversas: las siguientes reacciones adversas han sido notificadas y se clasifican utilizando la siguiente frecuencia. Muy frecuentes (1/10); frecuentes (1/100, <1/10); poco frecuentes (1/1000, <1/100); raras (1/10000, <1/1000); muy raras (<1/10000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Trastornos del sistema nervioso: raras: mareos, dolor de cabeza, malestar. Trastornos gastrointestinales: frecuentes: diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos. Poco frecuentes: colitis. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: raras: erupción cutánea, prurito, urticaria frecuencia no conocida: edema aislado de la cara, labios y párpados. Excepcionalmente, edema de quincke. Sobredosis: no se han descrito casos de sobredosis con el producto y suplementos dietarios.

Solicitud: El Grupo de Registros sanitarios de síntesis química solicita a lo Comisión revisora en Sala Especializada de Medicamentos, incluir en normas farmacológicas y aprobar la información farmacológica sobre Indicaciones, Contraindicaciones, precauciones y Advertencias para el producto de la referencia teniendo en cuenta lo siguiente:

Indicaciones: terapia sintomática de la insuficiencia venosa crónica: sensación de pesantez en las piernas, prurito en las zonas maleolares, dolor al lado medio centro de las piernas (trayecto de la safena interna).

Contraindicaciones: hipersensibilidad a las sustancias activas o alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias: advertencias y precauciones especiales de empleo: la administración de este producto no imposibilita el tratamiento específico de otras enfermedades anales. Si los síntomas no disminuyen rápidamente, debe practicarse un examen proctológico y el tratamiento debe ser revisado. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: no se han realizado estudios de interacciones. No obstante, no se ha notificado ningún caso de interacción con otros fármacos desde la comercialización del producto. Fertilidad, embarazo y lactancia: embarazo: los varios estudios experimentales en animales no han mostrado efectos teratógenos, además, en la especie humana, no se ha descrito ningún efecto nocivo,

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hasta el momento. Lactancia: debido a la ausencia de datos sobre el paso a la leche materna, se desaconseja la lactancia durante la duración del tratamiento. a falta de datos sobre el paso a la leche materna, se desaconseja el tratamiento durante la lactancia. Fertilidad: los estudios de toxicidad reproductiva no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad en ratas macho y hembra.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria: no se han realizado estudios específicos sobre los efectos de la fracción flavonoide sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, sin embargo, en base al perfil de seguridad global de la fracción flavonoide, daflon no tiene o tiene una influencia insignificante sobre estas capacidades. Reacciones adversas: las siguientes reacciones adversas han sido notificadas y se clasifican utilizando la siguiente frecuencia. Muy frecuentes (1/10); frecuentes (1/100, <1/10); poco frecuentes (1/1000, <1/100); raras (> o igual 1/10000: muy raras (<1/10000), frecuentes no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema nervioso: raras: mareos, dolor de cabeza, malestar. Trastornos gastrointestinales: frecuentes: diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos. Poco frecuentes: colitis. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: raras: erupción cutánea, prurito, urticaria frecuencia no conocida: edema aislado de la cara, labios y párpados. Excepcionalmente, edema de quincke. Sobredosis: no se han descrito casos de sobredosis con el producto.

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

3.4 ACLARACIONES

3.4.1 ADVIL® CHILDREN TABLETAS MASTICABLES

Radicado : 20191007718
Fecha : 17/01/2019
Interesado : Pfizer S.A.S

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 34 de 2018, numeral 3.1.9.4 en cuanto a la posología propuesta en cuanto a la recomendación de no exceder de tres tomas al día a menos de que sea prescrito por el médico, esto teniendo en cuenta

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

que dicha recomendación se contradice con lo propuesto en la tabla de dosificación en la cual se incluyen las siguientes aclaraciones en referencia a la dosificación:

- 1 dosis cada 6 a 8 horas
- No exceder 4 dosis al día

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

**3.4.2 APRONAX® 275 mg
 APRONAX® 550 mg**

Radicado : 20191002803
Fecha : 09/01/2019
Interesado : Bayer S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 17 de 2018, numeral 3.1.9.3 en lo concerniente a la posología para que quede clara para cada uno de los productos para ser declarada en los empaques. A este efecto se propone la siguiente relación:

Apronax 275mg tabletas y cápsulas: 1 tableta recubierta o capsula de 275mg cada 6 – 8 horas o 1 tableta cada 12 horas. La dosis máxima diaria no debe exceder 1100mg (4 horas).

Apronax 550mg tabletas: 1 tableta recubierta cada 24 horas
Para el caso de Apronax 550mg no se reportaría la posología en los empaques por tratarse de un producto de venta bajo formula médica.

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

3.4.3. DRYTEC®

Expediente: 229700

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Radicado: 20181239781/ 20181243482
Fecha: 27/11/2018
Interesado: Selig de Colombia S.A.
Fabricante: Ge Healthcare Limited

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora la inclusión en normas farmacológicas del rango de actividad del producto Drytec® Generador de Radionúclidos General Electric Drytec 2.5 – 100 Gbq y definición de la forma farmacéutica como generador para obtención de Solución

CONCEPTO: Revisada la información allegada y la disponible sobre productos radiofarmacéuticos la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, SEM, precisa:

Con respecto a la inclusión en normas farmacológicas del generador de radionúclido como forma farmacéutica, se precisa que esta propuesta no cumple con la definición “(...) corresponde al estado físico en el cual se presenta un medicamento con el objeto de facilitar su fraccionamiento, dosificación y administración¹” por lo tanto no se aprueba la solicitud.

En lo referente a la inclusión en normas farmacológicas del rango de actividad del producto radiofarmacéutico propuesto: 2.5 – 100 GBq, la SEM considera necesario realizar una unificación de la información farmacológica de los productos radiofarmacéuticos tipo generadores de tecnecio, donde se establezca el rango de actividad pertinente.

3.4.4. FLUCONAZOL

Radicado : 20181238254
Fecha : 20/11/2018
Interesado : Procaps S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar la información farmacológica del producto Fluconazol 200mg/100mL,

¹ Definición de forma farmacéutica de medicamentos de Ministerio de Salud y Protección Social
http://www.medicamentosaunclic.gov.co/contenidos/vias_administracion.aspx
<https://www.minsalud.gov.co/Lists/Glosario/DispForm.aspx?ID=95&ContentTypeId=0x0100B5A58125280A70438C125863FF136F22>



La salud
es de todos

Minsalud

solución inyectable, considerando que según resolución No. 2014000503, se concede Registro Sanitario bajo la norma farmacológica No. 4.1.2.0.N10, sin embargo la indicación no está conceptuada en actas de comisión Revisora.

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

3.4.5. OMNIC OCAS COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA

Expediente : 19995226
Radicado : 20181171211

Composición:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene 0.4mg de Tamsulosina Clorhidrato

CONCEPTO: La Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido del Acta No. 34 de 2018 SEM, numeral 3.1.9.6., en el sentido de indicar que las reacciones adversas son las siguientes y no como se encuentran en el Acta mencionada:

- Nuevas reacciones adversas:

Los medicamentos pueden producir algunos efectos no deseados además de los que se pretende obtener. Algunos de estos pueden requerir atención médica. Consulte inmediatamente al médico si presenta alguno de los síntomas siguientes:

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Categoría de órgano, aparato o sistema de MedDRA	Frecuentes (>1/100, <1/10)	Infrecuentes (>1/1,000, <1/100)	Raros (>1/10,000, <1/1,000)	Muy raros (<1/10,000)	De frecuencia desconocida (no es posible calcularla a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema nervioso	Mareos (1.3%).	Cefalea.	Síncope.		
Trastornos oculares					Visión borrosa*, Deficiencia visual*.
Trastornos cardíacos		Palpitaciones.			
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática.			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Rinitis.			Epistaxis*.
Trastornos gastrointestinales		Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómitos.			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Rash, Prurito, Urticaria.	Angioedema.	Síndrome de Stevens Johnson.	Eritema multiforme*, Dermatitis exfoliativa*.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Trastornos eyaculatorios, entre estos eyaculación retrógrada e incapacidad para eyacular.			Priapismo.	
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		Astenia.			

En el período de farmacovigilancia posterior a la comercialización, durante la cirugía de cataratas y de glaucoma ha surgido una situación de pupila pequeña (llamada síndrome del iris flácido intraoperatorio, SIFI) en asociación al tratamiento con tamsulosina.

Experiencia posterior a la comercialización: Además de los eventos adversos mencionados anteriormente, se han notificado casos de fibrilación auricular, arritmia, taquicardia y disnea en asociación al uso de la tamsulosina. Ya que estos eventos se han notificado espontáneamente a partir de la experiencia posterior a la comercialización en todo el mundo, no se puede determinar de forma confiable la frecuencia de los mismos ni el papel de la tamsulosina en su causalidad.

Si usted nota cualquier otro efecto molesto no mencionado consulte a su médico.”

Siendo las 16:00 del día 25 de Febrero de 2019, se da por terminada la sesión ordinaria.

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEM

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEM

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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





La salud
es de todos

Minsalud

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEM

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEM

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEM

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEM

FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEM

Acta No. 06 de 2019 SEM
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018